

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H.G.Lasch und Prof. Dr. H.J.Dengler

ERFAHRUNGEN MIT DER THROMBOLYTISCHEN BEHANDLUNG
AN DEN UNIVERSITÄTSKLINIKEN GIESSEN IN DEN JAHREN
1965 UND 1966

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans Köhler
aus Ludwigsburg

Gießen 1971

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H.G.Lasch und Prof. Dr. H.J.Dengler

ERFAHRUNGEN MIT DER THROMBOLYTISCHEN BEHANDLUNG
AN DEN UNIVERSITÄTSKLINIKEN GIESSEN IN DEN JAHREN
1965 UND 1966

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans Köhler
aus Ludwigsburg

Gießen 1971



Dekan: Prof. Dr. H. G. Lasch

Referent: Prof. Dr. H. G. Lasch

Correferent: Prof. Dr. K. Vosschulte

Inhalt:

I. Einleitung und Fragestellung	3
II. Material und Methodik	5
III. Ergebnisse	8
A. Aufgliederung nach Indikationen	8
1. Akuter Gliedmaßenarterienverschluß	10
2. Venenthrombose	16
3. Herzinfarkt	19
4. Schock verschiedener Genese	33
(ohne Herzinfarkt und Lungenembolie)	
5. Akute Lungenembolie	36
6. Übrige Indikationen	38
6.1 Verschluß von Zerebralarterien	38
6.2 Zentralvenenverschluß	41
6.3 Priapismus	41
6.4 Nicht bestätigte Verdachtsdiagnosen	41
B. Zusammenstellung der TID-Werte	42
C. Zusammenstellung der Thrombinzeiten	44
D. Komplikationen	45
E. Übergang auf Antikoagulantien	49

IV. Diskussion	51
A. Aufgliederung nach Indikationen	51
1. Akuter Gliedmaßenarterienverschluß	51
2. Venenthrombose	57
3. Herzinfarkt	61
4. Schock verschiedener Genese (ohne Herzinfarkt und Lungenembolie)	72
5. Akute Lungenembolie	76
6. Übrige Indikationen	80
6.1 Verschluß von Zerebralarterien	80
6.2 Zentralvenenverschluß	82
6.3 Priapismus	83
B. Zusammenstellung der TID-Werte	86
C. Komplikationen	90
V. Zusammenfassung	94
VI. Schrifttum	97

I. Einleitung und Fragestellung

Übersteigerte Gerinnung als Verschiebung des physiologischen Gleichgewichts von Blutgerinnung und Fibrinolyse läßt sich therapeutisch prinzipiell auf zwei Arten angehen. Einmal durch Hemmung der Gerinnung mit Antikoagulantien, zum anderen - und dieser neuere Ansatzpunkt soll Gegenstand dieser Arbeit sein - durch Aktivierung der Fibrinolyse. Die aktivierte Fibrinolyse vermag bereits gebildete Thromben wieder aufzulösen.

Eine solche Thrombolyse sahen zum erstenmal TILLET u. GARNER 1933 in der Auflösung von Humanplasmagerinnseeln durch beta-hämolysierende Streptokokken. Inzwischen hat die thrombolytische Therapie in experimentellen und klinischen Studien ihren Wert unter Beweis gestellt (JOHNSON u. McCARTY 1959 (81), SCHMUTZLER et al. 1966 (169), HIEMEYER 1967 (69), GORMSEN u. LAURSEN 1967 (39), SCHMUTZLER 1968 (170), KAKKAR et al. 1968 (84), HIRSH et al. 1968 (72)). Ihre festen Indikationsgebiete sind vor allem der akute Gliedmaßenarterienverschluß und frische Venenthrombosen. Neben arterieller und venöser Thrombosierung, wie akute Gliedmaßenarterienverschlüsse, Venenthrombosen, Myocardinfarkte, Lungenembolien und Zentralgefäßverschlüsse, bietet die in der Pathogenese des Schocks eine wesentliche Rolle spielende übersteigerte periphere Gerinnung (LASCH) einen weiteren Ansatzpunkt der thrombolytischen Behandlung.

In der vorliegenden Arbeit sollen die umfangreichen Erfahrungen, die mit dieser modernen Therapie im klinischen Alltag gemacht wurden, einer kritischen Sichtung unterworfen werden. Da lediglich eine retrospektive Analyse möglich war, sind statistisch gesicherte Aussagen nur in begrenztem Umfang zu erwarten. Die Erfassung aller in diesem Zeitraum bei relativ weiter Indikationsstellung thrombolytisch Behandelten schien hingegen besonders geeignet, die Grenzen und Komplikationsmöglichkeiten dieses Therapieweges aufzuzeigen.

II. Material und Methodik

Bearbeitet wurden die Krankengeschichten jener Patienten, die in der Zeit vom 5.5.1965 bis zum 14.12.1966 eine thrombolytische Behandlung erhielten. Bis zum 14.12.1966 umfaßte das Erfahrungsgut 100 Patienten und wurde damit willkürlich begrenzt. Alle im o.g. Zeitraum thrombolytisch behandelten Patienten wurden ohne Auswahl in diese Untersuchung aufgenommen. Der sich anschließende Zeitraum ist Gegenstand einer anderen Arbeit. Von den 100 Patienten wurden 90 in der Medizinischen Universitätsklinik Gießen stationär behandelt. Der Anteil der thrombolytisch behandelten im Verhältnis zu den 4864 Patienten, die insgesamt im gleichen Zeitraum aufgenommen wurden, beträgt 1,85%. Von den übrigen 10 Patienten lagen 7 in der Chirurgischen, 2 in der Neurochirurgischen Klinik und einer in der Medizinischen Poliklinik der Universität Gießen. Aber auch für diese 10 Patienten wurden die Gerinnungsanalysen im Speziallabor der Medizinischen Klinik durchgeführt.

68 Patienten wurden mit Streptokinase, 21 mit Fibrinolyisin und 11 Patienten mit Streptokinase und Fibrinolyisin behandelt. Im folgenden soll Streptokinase mit SK und Fibrinolyisin mit Fl abgekürzt werden. Die von uns gebrauchte SK wird von den Behringwerken Marburg/Lahn unter der Handelsbezeichnung Streptase^R hergestellt. Streptase^R wird aus dem Kulturfiltrat beta-hämolysierender Streptokokken der Gruppe C gewonnen. Fibrinolyisin

(Human) der Firma Lyovac besteht aus einer durch SK aktivierten Human-Plasmafraktion.

SK hat antigene Eigenschaften. Vorausgegangene Streptokinasetherapie, oder Streptokokkeninfekte erzeugen einen unterschiedlich hohen Antikörpertiter, der SK unwirksam macht. Daher bestimmt man den Antistreptokinasetiter, um die therapeutische Dosis genügend hoch zu wählen. Anhand einer Verdünnungsreihe errechnet man diejenige Menge SK, die in vitro 1 ml mit Thrombin zur Gerinnung gebrachtes Zitrat - Vollblut innerhalb 10 Minuten auflöst. Bezieht man diese SK-Menge auf das Gesamtblut, so erhält man nach der Formel $TID = SK \times \text{kg Körpergewicht} \times 70$ die titrierte Initialdosis. Diese errechnete Dosis wurde innerhalb von 10 bis 20 Minuten intravenös injiziert und anschließend wurden $\frac{2}{3}$ der TID pro Stunde als i.v.-Dauertropfinfusion gegeben. Die weitere Dosierung richtete sich nach der Thrombinzeit, die das 3-4fache der Norm betragen sollte. Als Faustregel für die erste Zeit nach Therapiebeginn galt, daß bei einer Thrombinzeit von 40-120 Sekunden die Dosis beibehalten wurde, bei einer Thrombinzeit von unter 40 Sekunden die Dosis verdoppelt und bei einer Thrombinzeit von über 120 Sekunden die Dosis auf die Hälfte reduziert wurde.

Die Normalwerte der Thrombinzeit, der Gerinnungszeit von Zitratplasma nach Zugabe einer standardisierten Thrombinlösung, liegen im Gießener Gerinnungslabor zwischen 12 und 15 Sekunden. Erfolgte die thrombolytische Behandlung mit Fibrinolyisin, so wurde 1 Ampulle (200.000 E Plasmin und 50.000 E SK) pro 2 Stunden intravenös infundiert.

Übersicht der gebrauchten Kurzbezeichnungen:

SK	Streptokinase
FL	Fibrinolysin
TID	Titrierte Initialdosis
GAV	Gliedmaßenarterienverschluß
CPK	Creatin-Phosphokinase
GOT	Glutamat - Oxalacetat - Transaminase
GPT	Glutamat - Pyruvat - Transaminase
LDH	Lactat - Dehydrogenase

III. Ergebnisse

A. Aufgliederung nach Indikationen

Tab. 1 Indikationsgebiete der thrombolytischen Behandlung in der Zeit vom 5. Mai 1965 bis 14. Dezember 1966.

Indikation	Patientenzahl
1. Akuter Gliedmaßenarterienverschluß (GAV)	17
2. Venenthrombose	12
3. Herzinfarkt	
a) ohne Schock	18
b) mit Schock	17
4. Schock verschiedener Genese (ohne Herzinfarkt und Lungenembolie)	15
5. Akute Lungenembolie	11
6. Übrige Indikationen	
a) Verschluß von Zerebralarterien	5
b) Zentralvenenverschluß	1
c) Priapismus	1
d) Nicht bestätigte Verdachtsdiagnose	3
Gesamtzahl	100

Entsprechend dem ubiquitären Vorkommen des Organes Blut im Organismus ist das Spektrum der thrombolytischen Therapie recht breit. Zahlenmäßig an erster Stelle stehen die Patienten mit Herzinfarkt. Weitere häufige Indikationen waren peripherer Gefäßverschluß und Schock. 17 Patienten mit Herzinfarkt und 4 Patienten mit Lungenembolie befanden sich gleichzeitig in einem Schockzustand. Zusammen mit weiteren 15 Patienten, die einen Schock unterschiedlicher Genese erlitten hatten, war das Syndrom Schock die häufigste Indikation zur Thrombolysetherapie.

1. Akuter Gliedmaßenarterienverschluß (GAV)

a) klinische Befunde:

17 Patienten, 7 Frauen und 10 Männer, mit einem akuten Gliedmaßenarterienverschluß wurden thrombolytisch behandelt. Das Durchschnittsalter der 17 Patienten betrug 61 Jahre, das der Männer 53 und das der Frauen 71 Jahre. 8 mal war eine Embolie, 9 mal eine Thrombose Ursache des Verschlusses. Bei den Embolien bestand in 6 Fällen eine absolute Arrhythmie, in einem Fall ein Herzwandaneurysma nach Infarkt, in einem Fall blieb der Ursprung ungeklärt. Als häufigste Verschlußursache fand sich bei den Männern ein thrombotisches, bei den Frauen ein embolisches Geschehen.

5 mal (30%) lag der Verschluß im Bereich der Armarterien, 4 mal davon war er embolischer Genese. Die Oberschenkel- etage war mit 8 von 17 Fällen (47%) am häufigsten befallen. Embolien waren an oberen und unteren Extremitäten gleich häufig, Thrombosen bevorzugten die unteren Extremitäten (Tab. 3).

Tab. 2 Verschlußursache bei Männern und Frauen

	Thrombose	Embolie	Zusammen
Männer	7	3	10
Frauen	2	5	7
	9	8	17

Tab. 3 Lokalisation des akuten Gliedmaßenarterienverschlusses, unterteilt nach Geschlecht und Verschlußursache.

Lokalisation	Zahl	Männer	Frauen	Thrombose	Embolie
Beckenetage	1	1		1	
Oberschenkel- etage	8	5	3	5	3
Unterschenkel- etage	3	3		2	1
A. brachialis	2		2	1	1
A. radialis/ ulnaris	3	1	2		3
Gesamtzahl	17	10	7	9	8

b) Dosierung:

Die TID wurde bei 5 Patienten bestimmt. Die niedrigsten und höchsten Werte betrugen 30.000 und 200.000 IE.

11 Patienten wurden mit Streptokinase, 5 Patienten mit Fibrinolyisin, 1 Patient mit SK + FL behandelt. Die Gesamtdosis betrug bei SK im Mittel 807.000 IE, bei FL 490.000 IE. Extremwerte waren 250.000 und 1.000.000 IE bei der Streptokinasebehandlung, 200.000 und 600.000 IE bei der Behandlung mit FL. Die Lyse dauerte im Mittel 2,1 Tage, in einem Fall 7 Tage.

c) Behandlungsergebnis:

Der Beurteilung der Ergebnisse wurden die Kriterien von GROSS zugrunde gelegt (zit. n. GROSS, KLOSS u. MÜLLER, 42):

- A = sehr guter Erfolg: Volle Restitution bis zur klinischen Symptomlosigkeit.
- B = befriedigender Erfolg: Weitgehende Rückbildung der objektiven und subjektiven Krankheitserscheinungen, z. B. nach dem Vergleich der Umfangmaße, den Schmerzen usw. innerhalb von wenigen Tagen. Eventuell auch zunächst Symptombefreiheit und Rezidive nach Beendigung der Behandlung.
- C = mäßiger Erfolg: Teilweise Remission, z. B. Besserung der Schmerzen, oder Rückgang, aber nicht völliges Verschwinden der Schwellung, oder Fortbestehen von Thrombosezeichen in gebesserter Form.
- D = kein Erfolg.
- UU = Erfolg nicht beurteilbar, da Behandlung wegen Unverträglichkeit vorzeitig abgebrochen wurde.
- UÄ = Erfolg nicht beurteilbar, entweder aus Mangel an Kriterien oder weil die Behandlung aus anderen Gründen als solchen der Verträglichkeit oder Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen wurde.

10 Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der akuten Symptomatik behandelt. Nur bei einem davon blieb die Lyse erfolglos. Bei den 3 Patienten, die erst nach 4, 5 und 12 Tagen lysiert wurden, zeigte sich kein Erfolg.

Ein eindeutiger Unterschied zwischen der Behandlung mit SK oder mit FL ist nicht ersichtlich. Auch besteht hinsichtlich des therapeutischen Ergebnisses kein klarer Unterschied zwischen thrombotischen und embolischen Verschlüssen bzw. oberer und unterer Extremität.

Tab. 4 Zusammenhang zwischen Verschlußalter und therapeutischem Erfolg

Alter des Verschlusses bis zum Lysebeginn	A	B	C	D	UU	UÄ	Zahl
--	---	---	---	---	----	----	------

Bis 24 Stunden	2	7	1				10
1-2 Tage			2				2
2-5 Tage				1			1
Mehr als 5 Tage				2		1	3
Unbekannt		1					1

Gesamtzahl	3	9	4			1	17
------------	---	---	---	--	--	---	----

Tab. 5 Ergebnisse der thrombolytischen Therapie des akuten Gliedmaßenarterienverschlusses

	A	B	C	D	UU	UÄ	Zahl
--	---	---	---	---	----	----	------

Streptokinase	3	5	2			1	11
Fibrinolyisin			3	2			5
SK + FL			1				1

Gesamtzahl	3	9	4			1	17
------------	---	---	---	--	--	---	----

Tab. 6 Therapeutischer Erfolg, unterteilt nach Verschlußursache und Lokalisation

	A	B	C	D	UU	UÄ	Zahl
Embolie		2	5	1			8
Thrombose		1	4	3		1	9
Obere Extremität		1	3	1			5
Untere Extremität		2	6	3		1	12

7 Patienten wurden wegen des letztlich unbefriedigenden Lyseergebnisses in die Chirurgische Universitätsklinik Gießen verlegt, 5 zur operativen Beseitigung des Verschlusses, 2 zur Amputation. Bei 6 dieser 7 Patienten beruhte der Verschluß auf einer akuten Thrombose. Darunter waren auch die beiden Patienten, deren Extremität amputiert werden mußte.

d) Komplikationen

Zu Komplikationen während und bis zu 24 Stunden nach Beendigung der Streptokinasebehandlung kam es bei 3 Patienten. Bei allen drei handelte es sich um arterielle Embolien, 2 mit tödlichem Ausgang. Bei einem Patienten traten Hemiparesen und Bewußtseinsstörungen, bei einem anderen

eine flüchtige Parese einer Gesichtshälfte, beim dritten eine Mesenterialarterienembolie und zusätzlich ein akuter Gliedmaßenarterienverschluß auf. 2 der 3 Patienten waren absolut arrhythmisch, beim dritten bestand ein Herzwandaneurysma.

Bei einem Patienten war 3 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Fibrinolysin eine Lungenembolie und bei einem anderen 9 Tage nach abgeschlossener Lyse mit Streptokinase eine Blutung aus einer Tracheotomiewunde aufgetreten. In beiden Fällen hatten die Patienten zum Zeitpunkt der Komplikation keine Antikoagulantien erhalten. Der Patient mit der Blutung war nach Lyseende 5 Tage lang mit Heparin behandelt worden.

Insgesamt sind von den 17 Patienten 6 verstorben. Als Todesursachen erwiesen sich Thromboembolien: 1 Herzinfarkt, 1 Lungenembolie, 2 zerebrale Embolien, 2 multiple Embolisierungen. Zwei dieser Patienten starben an den Folgen einer während der Lyse aufgetretenen Komplikation.

2. Venenthrombose

a) klinische Befunde:

Bei 12 Patienten, 6 Männern und 6 Frauen, war eine Venenthrombose die Indikation zur thrombolytischen Behandlung. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 49,3 Jahre.

In 4 Fällen waren die Beckenvenen befallen, in 6 Fällen die tiefen Beinvenen, bei einer Patientin die oberflächlichen Beinvenen und bei einer weiteren Patientin die V. subclavia. Mit Ausnahme der oberflächlichen Thrombose handelte es sich um ausgedehnte, schwere Thrombosen. Ursache des thrombotischen Geschehens war bei 5 Patienten eine Abflußstörung im Beckenbereich, die bei 4 Patienten auf eine ausgedehnte Metastasierung zurückzuführen war. Die Diagnose erfolgte aufgrund klinischer Kriterien. Phlebographien lagen nicht vor.

b) Dosierung:

Die TID wurde bei 7 Patienten bestimmt. In einem Fall lag sie bei 1.200 000 IE. Der Patient hatte fünf Wochen vorher schon 750.000 IE SK erhalten. Die mittlere Gesamtdosis betrug bei SK 1.240 000 IE, bei FL 212.000 IE; Extremwerte waren 30.000 und 2.650 000 IE SK. Die Lyse dauerte zwischen einem und vier Tagen, im Mittel 1,7 Tage.

c) Ergebnisse:

Die Ergebnisse wurden nach den o.g. Kriterien von GROSS (42) beurteilt.

Tab. 7 Ergebnisse der Thrombolyse von Venenthrombosen

	A	B	C	D	UU	UÄ	Zahl
Streptokinase	4	2	1			2	9
Fibrinolyisin		2					2
SK + FL		1					1
Gesamtzahl	4	5	1			2	12

Tab. 8 Ergebnisse der Lyse venöser Thromben auf das Thrombosealter bezogen

Thrombosealter (Tage)	A	B	C	D	UU	UÄ	Zahl
bis 1		2					2
2-5	1	1					2
6-10	1	2				1	4
11-15	1		1				2
unbekannt	1					1	2
Gesamtzahl	4	5	1			2	12

Zwei Patienten konnten nicht beurteilt werden und mußten UÄ zugeordnet werden, weil eine Dosisangabe fehlte, bzw. weil nur eine oberflächliche Thrombophlebitis bestanden hatte, die mit den übrigen tiefen Venenthrombosen keinen rechten Vergleich zuließ. Von 10 verwertbaren war in 4 Fällen eine Restitution bis zur vollständigen klinischen Symptomlosigkeit festzustellen. Bei 5 von 10 Patienten kam es zu einer weitgehenden Besserung. Als erfolgreich kann man die Lyse bei 9 von 10 Patienten ansehen.

d) Komplikationen:

Zu Komplikationen kam es nur bei einem Patienten, der fünf Wochen vorher bei einer TID von 70.000 IE mit 750.000 IE SK behandelt worden war und vor der Zweitbehandlung eine TID von 1.200 000 IE aufwies. Unter der Behandlung mit Fibrinolysin bekam er 39,5°C Fieber, das am nächsten Tag abgeklungen war.

Während des Krankenhausaufenthaltes starb eine Patientin an den Folgen eines ausgedehnt metastasierten Uteruskarzinoms.

3. Herzinfarkt

a) klinische Befunde:

35 Patienten erhielten wegen eines Herzinfarktes eine thrombolytische Behandlung. Bei 17 Patienten bestand zusätzlich ein Schockzustand. Alle Patienten ohne Schock hatten ein pathognomonisches Elektrokardiogramm und erhöhte CPK- und GOT-Werte. Auch bei allen Schockpatienten zeigte das Elektrokardiogramm einen frischen Infarkt an, mit der Ausnahme eines Patienten, bei dem das Elektrokardiogramm nicht verwertet werden konnte. Beweisend für den Infarkt war in diesem Fall der Sektionsbefund. Wohl wegen des akuten Geschehens fehlen die Enzymwerte von 7 Patienten. Bei drei davon standen zum Beleg der Diagnose Sektionsprotokolle zur Verfügung. Weil Schock das Krankheitsbild Herzinfarkt wesentlich kompliziert, sollen beide Patientengruppen, Herzinfarkt mit bzw. ohne Schock, einander gegenübergestellt werden.

Tab. 9 Geschlechtsverteilung und durchschnittliches Lebensalter der thrombolytisch behandelten Herzinfarktpatienten mit bzw. ohne Schock.

Herzinfarkt	Zahl	Geschlechtsverteilung		Lebensalter (Jahre)		
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Insges.
Ohne Schock	18	15	3	56,0	68,0	58,0
Mit Schock	17	11	6	63,4	63,2	63,3
Summe	35	26	9	59,1	64,8	60,6

Das Zahlenverhältnis Infarkt mit Schock zu Infarkt ohne Schock betrug bei den Männern 11:15=0,7, bei den Frauen 6:3= 2 ($\chi^2=1,59$; nicht signifikant). Die meisten Patienten erlitten den Herzinfarkt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (Tab. 10), die Frauen im Durchschnitt 5,7 Jahre später als die Männer. Dieser Unterschied kommt nicht durch die Schockpatienten zustande, wo Männer und Frauen im Durchschnitt gleichaltrig waren, sondern durch die Infarktkranken ohne Schock, wo die Frauen durchschnittlich 12 Jahre älter waren. (Der Unterschied ist mit $p=0,05$ signifikant.)

Tab. 10 Infarkthäufigkeit in den einzelnen Altersgruppen bei beiden Geschlechtern.

Lebensalter in Jahren	Zahl	Männer	Frauen
31-40	1	1	
41-50	3	3	
51-60	14	10	4
61-70	13	10	3
71-80	3	2	1
81-	1		1
Gesamt	35	26	9

Am häufigsten trat Schock zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf (Tab. 11). Insgesamt waren Schockpatienten durchschnittlich 5,3 Jahre älter. Für diesen Unterschied

sind ausschließlich die Männer verantwortlich, die bei Schock im Mittel 7,4 Jahre älter waren als ohne Schock (Der Unterschied ist mit $p=0,05$ signifikant). Im Gegensatz dazu waren die Schockpatientinnen jünger als die Frauen ohne Schock.

Tab. 11 Infarkthäufigkeit in den einzelnen Altersgruppen bei Patienten mit und ohne Schock.

Alter in Jahren	Ohne Schock		Mit Schock		
	Zahl	Männer Frauen	Zahl	Männer Frauen	
31-40	1	1			
41-50	3	3			
51-60	5	5	9	5	4
61-70	8	6	2	5	4
71-80	1		1	2	2
81-				1	1
Gesamt	18	15	3	17	11

Weil Wechselbeziehungen zwischen einzelnen Risikofaktoren und der Verlaufsform des Infarktes - Infarkt mit oder ohne Schock - denkbar sind, sollen die Risikofaktoren beider Gruppen miteinander verglichen werden. Triglyceride, Beta-Lipoproteide und Cholesterinwerte wurden während des stationären Aufenthaltes bestimmt. Die Zahlen für Diabetes und Hochdruck beziehen sich auf klinische Befun-

de und zusätzlich auf anamnestiche Angaben. Die Rauchgewohnheiten wurden anamnestiche erfaßt. Als pathologische Grenzwerte galten 200 mg% für die Triglyceride, 250 mg% für Gesamtcholesterin und ein RR von 160/100 mmHg für den Blutdruck. Eine Vermehrung der Beta-Lipoproteide ergab sich aus der Lipidelektrophorese. In die Gruppe der Raucher wurden alle Patienten aufgenommen, die regelmäßig rauchten.

Tab. 12 Häufigkeit von Risikofaktoren.

Bei den Risikofaktoren, Hochdruck, Diabetes, Rauchen, die routinemäßig untersucht bzw. erfragt wurden, beziehen sich die prozentualen Angaben auf alle 35 Patienten.

Risikofaktor	patholog. verändert	im Norm- bereich	unbe- kannt	patholog. ver- ändert in %
Triglyceride	17	5	13	77
Beta-Lipo- proteide	16	6	13	72
Gesamt- Cholesterin	18	10	7	64
Zigaretten- rauchen	12	23		34
Hochdruck	10	25		29
manifeste Diabetes	5	30		14

Tab. 13 Häufigkeit der Risikofaktoren bei Patienten mit und ohne Schockzustand.

Risikofaktor	Patienten ohne Schock			Patienten mit Schock		
	Patienten- zahl	patholog. verändert	relativ %	Patienten- zahl	patholog. verändert	relativ %
Triglyceride	13	12	92	9	5	56
beta-Lipo- proteide	13	10	77	9	6	67
Gesamt- cholesterin	17	12	71	11	6	54
Zigaretten- rauchen	18	7	39	17	5	29
Blutdruck	18	5	28	17	5	29
Manifeste Diabetes	18	2	11	17	3	18

Die Triglyceride scheinen beim Herzinfarkt ohne Schock etwas häufiger erhöht zu sein. Nennenswerte Unterschiede sind aber nicht festzustellen. Die oben angegebenen Werte beziehen sich auf die gesamte Dauer des klinischen Aufenthaltes. Wurden bei einem Patienten Bestimmungen wiederholt, so kam es vor, daß ein Teil der Werte im Bereich der Norm, ein Teil pathologisch verändert war. So zeigten zwei Patienten mit Herzinfarkt innerhalb von 10 Tagen nach dem akuten Geschehen erhöhte Cholesterinwerte, die sich gegen Ende des Aufenthaltes dann normalisierten. Umgekehrt waren

bei drei Patienten die Werte anfänglich normal und wurden dann gegen Ende der Behandlung pathologisch. Entscheidend für die Zuordnung war unabhängig vom festgestellten Zeitpunkt ein pathologischer Wert. Nimmt man den Durchschnittswert aller Cholesterinbestimmungen, so liegt er für die Herzinfarktpatienten insgesamt bei 249 mg%, für Infarkt Kranke ohne Schock bei 265 mg%, für Infarkt Kranke mit Schock bei 220 mg%. Der Durchschnittswert aller Triglyceridbestimmungen beträgt für die Herzinfarktpatienten insgesamt 294 mg%, für die Patienten ohne Schock 328 mg% und für die Patienten mit Schock 240 mg%. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Hinterwand- und Vorderwandinfarkt waren insgesamt gleich häufig (Tab. 14). Bei Schockpatienten betrug das Verhältnis Hinterwand- zu Vorderwandinfarkt 9:5, bei Patienten ohne Schock 7:11. Wenn auch eine Hinterwandbeteiligung im Schock häufiger scheint, so ist dieser Unterschied nicht signifikant ($\chi^2=2,03$).

Tab. 14 Infarktlokalisation bei Patienten mit bzw. ohne Schockzustand.

Infarktlokalisation	Ohne Schock	Mit Schock	Insgesamt
Hinterwand	7	9	16
Vorderwand	11	5	16
Hinterwand und Vorderwand	0	3	3

Unter den 35 Infarkten waren 10 Rezidive, in jeder Gruppe 5. Bei zwei Rezidiven handelte es sich um den dritten Infarkt. 25 Patienten kamen innerhalb 12 Stunden nach Einsetzen des akuten Geschehens zur Behandlung, weitere 8 innerhalb von 24 Stunden (Tab. 15).

Tab. 15 Infarktalter bei Behandlungsbeginn.

Infarktalter	Ohne Schock	Mit Schock	Zusammen
bis 6 h	3	2	5
7-12 h	10	10	20
12-24 h	5	3	8
1 d-		1	1
unbekannt		1	1

b) Dosierung:

Das Bestreben ging dahin, vor Einsetzen der Behandlung die TID zu bestimmen. Insgesamt liegen die Werte von 15 Patienten vor. Daß darunter nur drei Schockpatienten sind, dürfte am akuten Verlauf des Krankheitsbildes liegen. Die TID betrug im Durchschnitt 239.000 IE. In Tab. 28 sind die TID-Werte nach den einzelnen Indikationen getrennt zusammengestellt.

Von den 35 Patienten erhielten 27 Streptokinase, 5 Fibrinolyse und 3 Streptokinase + Fibrinolyse. Die durch-

schnittliche Dosis bei den Herzinfarktkranken insgesamt betrug für SK 743.000 IE, für FL 200.000 IE (Tab. 16). Die Thrombolyse dauerte im Durchschnitt 1,24 Tage, bei den Schockpatienten 1,1 und bei den Patienten ohne Schock 1,4 Tage. Die kürzere Behandlungszeit der Patienten mit Schock dürfte mit der höheren Frühletalität zusammenhängen.

Tab. 16 Durchschnittliche Gesamtdosis (IE) eingeteilt nach Medikament und Herzinfarkt mit bzw. ohne Schock.

Gesamtdosis (IE)	Ohne Schock	Mit Schock	Insgesamt
SK	788.000	685.000	743.000
FL	225.000	162.000	200.000

Tab. 17 Dosierung der thrombolytischen Behandlung

Dosis	Ohne Schock		Mit Schock		Insgesamt	
	SK	FL	SK	FL	SK	FL
bis 100.000		1		1		2
101.000-250.000	5	1	3	3	8	4
251.000-500.000	5	1	4		9	1
501.000-1 Mill.	3	1	4		7	1
1 Mill.-2 Mill.	2		2		4	
mehr als 2 Mill.	1				1	
unbekannt			1		1	
Gesamtzahl	16	4	14	4	30	8
Mit SK+FL behandelt	2		1		3	
Patientenzahl	18		17		35	

c) Ergebnisse:

Letalität:

Von den 35 Herzinfarktpatienten starben während des stationären Aufenthaltes 13 (37%). Die Patienten mit Schockzustand zeigten eine erheblich höhere Letalität als Patienten ohne Schock (Tab. 18). Der Unterschied ist hochsignifikant ($p < 0,01; \chi^2 = 6,66$). Frühletalität innerhalb von 24 Stunden nach stationärer Aufnahme und Letalität während des weiteren stationären Aufenthaltes unterschieden sich nicht wesentlich (Tab. 18).

Tab. 18 Letalität unterteilt nach Patienten mit bzw. ohne Schock und nach der Zeit von Behandlungsbeginn an.

	Ohne Schock	Mit Schock	Insgesamt
Patientenzahl	18	17	35
während des stationären Aufenthaltes verstorben	3 (17%)	10 (59%)	13 (37%)
innerhalb von 24 h,	1 (6%)	4 (24%)	5 (14%)
vom 2. Tag an verstorben	2 (11%)	6 (35%)	8 (23%)

Tab. 19 Letalität eingeteilt nach Medikament und Krankheitsverlauf.

Medikament	Ohne Schock		Mit Schock		Insgesamt	
	Pat.- zahl	gestor- ben	Pat.- zahl	gestor- ben	Pat.- zahl	gestor- ben
SK	14	2	12	5	26	7
FL	2	1	3	3	5	4
SK+FL	2		1	1	3	1
unbekannt			1	1	1	1
	18	3	17	10	35	13

Tab. 20 Todesursachen bei Infarktpatienten mit bzw. ohne Schock.

Todesursache	Ohne Schock	Mit Schock	Insgesamt
Reinfarkt	1		1
Kammerflimmern	1	1	2
Herzwandaneurysma		2	2
Lungenembolie		1	1
Herzinsuffizienz		2	2
Schock		2	2
unbekannt	1	2	3
Summe	3	10	13

Enzymatische und elektrokardiographische Befunde:

Enzymwerte wurden, nachdem der Herzinfarkt einmal gesichert war, nicht in streng regelmäßigen und manchmal auch in etwas weiten zeitlichen Abständen bestimmt. Dadurch wurde der Zeitraum bis zur Normalisierung der Werte zwangsläufig größer. Das gleiche gilt für die Normalisierung der elektrokardiographischen Befunde. Die oberen Normwerte waren für CPK 1 IE/ml, für GOT und GPT 20 bzw. 17 IE/ml und für LDH 200 IE/ml.

Tab. 21 Durchschnittliche Zeit bis zur Normalisierung der Enzymwerte vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme an. Infarkt ereignis, stationäre Aufnahme und Therapiebeginn liegen bei den aufgeführten Fällen maximal einen Tag auseinander. In Klammern steht die Patientenzahl.

	Ohne Schock	Mit Schock	Insgesamt
	Tage	Tage	Tage
CPK (IE/ml)	4,7 (15)	4,8 (5)	4,7 (20)
GOT (IE/ml)	5,3 (9)	7,2 (4)	5,9 (13)
GPT (IE/ml)	6,5 (6)	9,0 (1)	6,9 (7)
LDH (IE/ml)	11,2 (5)	5,7 (3)	9,1 (8)

Tab. 22 Durchschnittliche Zeit von der stationären Aufnahme an bis zum Übergang in ein bestimmtes elektrokardiographisches Stadium. In Klammern Anzahl der Patienten.

Elektrokard. Stadium	Ohne Schock	Mit Schock	Insgesamt
erreicht nach x Tagen			
Zwischenstadium	3,7 (16)	1,6 (7)	3,1 (23)
Folgestadium	19,9 (11)	17,0 (5)	19,0 (16)

Von den 15 Infarktpatienten ohne Schock, die zur Entlassung kamen, zeigte das Elektrokardiogramm bei 4 ein Zwischenstadium, bei 10 ein Folgestadium und bei einem das sog. Endstadium mit positiver T - Welle. Von den 7 überlebenden Schockpatienten wurde einer in die Chirurgische Klinik zur Schrittmacherimplantation verlegt, 5 befanden sich zum Zeitpunkt der Entlassung im elektrokardiographischen Folgestadium, bei einem zeigte das Elektrokardiogramm ein Endstadium.

Der stationäre Aufenthalt dauerte im Mittel bei allen Herzinfarktpatienten 53 Tage, bei Patienten ohne Schock 54 Tage, bei Patienten mit Schock 50 Tage. Verstorbene und in andere Kliniken verlegte Patienten blieben dabei unberücksichtigt.

d) Komplikationen:

Während und bis zu 24 Stunden nach Ende der thrombolytischen Therapie traten folgende Komplikationen auf:

	Medikament	
	SK	FL
Blutungen	1	
Allergien	1	

Dabei handelte es sich um einen Patienten mit Colitis ulcerosa, dessen schon bestehende Blutstühle deutlich blutiger wurden. Allergisch mit einem kurzen Fieberanstieg auf über 40°C reagierte ein Patient, der bei einer TID von 350.000 IE mit insgesamt 1.550 000 IE SK behandelt wurde.

Während des weiteren stationären Aufenthaltes kamen jenseits der 24-Stundengrenze nach Lyseende folgende Komplikationen zur Beobachtung (Tab. 23).

Tab. 23 Zahl der Komplikationen, die ab 24 Stunden nach beendeter Lyse auftraten.

	SK	FL	SK+FL	insgesamt	davon letal
Arterielle					
Embolie			1	1	
Lungen-					
embolie	1	1		2	1
Reinfarkt	4		1	5	1

Bei einem Patienten kam es zu arteriellen Embolien und zwar am 20. Tag im Oberschenkelbereich rechts und am 25. Tag im Beckenbereich links. Der gleiche Patient erlitt am 20. Tag nach beendeter Lyse einen Reinfarkt. Die Reinfarkte der übrigen Patienten traten am 8., 19., 25. und 28. Tag, die Lungenembolien am 7. bzw. 28. Tag nach Lyseende auf. Einer der beiden Patienten mit Lungenembolie hatte zum Zeitpunkt des Geschehens einen Quick-Wert von 40%, der andere hatte wegen seines hohen Alters keine Antikoagulation erhalten. Alle anderen Patienten, die Komplikationen zeigten, standen unter oralen Antikoagulantien. Von dem Patienten, der gleichzeitig Reinfarkt und arterielle Embolien erlitt, und von einem weiteren Patienten mit Reinfarkt fehlen die Quickwerte. Bei den übrigen Patienten lag der Quick-Wert zum Zeitpunkt des Ereignisses unter 25%. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen thrombolytischer Therapie und diesen Komplikationen scheint nicht zu bestehen, zumal in den gegebenen Zeiträumen sicher keine medikamentös bedingte fibrinolytische Aktivität mehr vorhanden war. Auf diese Frage soll in der Diskussion näher eingegangen werden.

4. Schock verschiedener Genese (ohne Herzinfarkt und Lungenembolie)

a) klinische Befunde:

15 Patienten, die sich im Schock befanden, wurden thrombolytisch behandelt. Nur bei 5 Patienten war noch ein Gerinnungsstatus gemacht worden. Die Daten der restlichen 10 Patienten gelangten nur deshalb in diese Untersuchung, weil die Krankenblätter aller Verstorbenen in dem betreffenden Zeitraum durchsucht wurden. Bei 6 Patienten hatte Verdacht auf Herzinfarkt und bei 3 Patienten Verdacht auf Lungenembolie bestanden. Aber die entscheidende Indikation für die thrombolytische Behandlung war der Schockzustand. Wie die Sektio klärte, war in keinem Fall ein Herzinfarkt oder eine Lungenembolie für den Tod verantwortlich.

13 Patienten waren zwischen 50- und 70jährig, 2 waren jünger, das Durchschnittsalter war 58 Jahre. Der Schockzustand bis zum Einsetzen der Therapie dauerte bei den meisten weniger als 12 Stunden (Tab. 24).

Tab. 24 Dauer des Schocks bis zum Therapiebeginn

Zahl der Patienten	
bis 12 h	11
12-24 h	3
1-3 Tage	1

b) Dosierung:

Die mittlere TID betrug 114.000 IE, die mittlere SK-Gesamtdosis 468.000 IE, die mittlere Fibrinolytindosis 175.000 IE. Im Durchschnitt wurde 1,3 Tage behandelt.

Tab. 25 Dosierung der thrombolytischen Behandlung nach Medikamenten unterteilt.

Dosis IE	SK	FL
bis 100.000	1	1
101.000-250.000	5	5
251.000-500.000	2	
501.000-1 Mill.	2	
1 Mill.-2 Mill.	1	
unbekannt		1
Gesamtzahl	11	7
Mit SK+FL behandelt	3	
Patientenzahl	15	

c) Ergebnisse:

Alle 15 Patienten starben. Die negative Auswahl und die zum Schock führenden Grundkrankheiten machen das schlechte

therapeutische Ergebnis verständlich. Eine vorübergehende Besserung unter der Thrombolyse war bei 4 Patienten festzustellen. Zeichen dafür waren eine bessere Hautdurchblutung, Zunahme des Blutdrucks bzw. vermehrte Harnausscheidung.

Die Todesursachen sind in Tab. 26 aufgeführt. Bei 2 Patienten zeigte die Sektio generalisierte Schleimhautblutungen. Ursächlich kommt am ehesten die ausgeprägte Urämie in Frage, die in beiden Fällen bestanden hatte. Eine Verbrauchskoagulopathie konnte in einem Fall ausgeschlossen werden.

Tab. 26 Todesursachen der Patienten mit finalem Schock

	Patientenzahl

Pneumonie	2
Abszedierende Prostatitis mit pyämischen Lungenabszessen	1
Bronchial-Karzinom	1
Amyloidniere	1
Pyelonephritis	2
Peritonitis	2
Myokarditis	2
Herzvitien	2
Herzinsuffizienz	2

Gesamtzahl	15

5. Akute Lungenembolie

a) klinischer Befund:

Bei 11 Patienten war eine schwere akute Lungenembolie die Indikation zur thrombolytischen Therapie, 4 befanden sich zusätzlich im Schock. Es handelte sich um 8 Männer und 3 Frauen. Sie waren im Durchschnitt 59jährig. 9 Patienten erlitten die Lungenembolie während eines Krankenhausaufenthaltes, 2 Patienten zu Hause. Einer davon war zuvor mehrere Wochen im Krankenhaus gewesen. Bei 5 der 11 Patienten trat die Lungenembolie postoperativ auf, bei einem unter der Narkoseeinleitung, bei einem weiteren während der Palpation seiner Oberschenkel.

Die Latenz zwischen akutem Ereignis und Behandlungsbeginn betrug in 9 Fällen weniger als 12 Stunden, in 2 Fällen zwischen einem und zwei Tagen.

b) Dosierung:

7 Patienten erhielten SK, 2 FL, 1 Patient SK und FL, bei einem sind Medikament und Dosis unbekannt. Die SK-Gesamtdosis variierte zwischen 250.000 und 2.500 000 IE, der Mittelwert war 664.000 IE. Behandelt wurde zwischen einem und drei Tagen, durchschnittlich 1,6 Tage.

c) Ergebnisse:

1 Patient starb, bevor sich die thrombolytische Therapie bei ihm auswirken konnte. Der Zustand der 10 restlichen Patienten besserte sich rasch. Der Schock, der bei 4 Patienten bestanden hatte, ließ sich mit einer Ausnahme gut beeinflussen. Bei drei der Patienten mit Schock war die Besserung nur vorübergehend. Sie starben während des stationären Aufenthaltes, einer an den Folgen der Lungenembolie, einer im Leberkoma und einer 9 Tage später am Rezidiv. Der zuletzt genannte Patient war nicht mit Antikoagulantien behandelt worden.

d) Komplikationen:

Unter der thrombolytischen Behandlung kam es zu 1 Komplikation. Es handelte sich um eine starke Bauchdeckenblutung, die am fünften postoperativen Tag nach Cholecystektomie und einen Tag nach Lyseende auftrat. Die Blutung ging bald zurück, hielt aber geringgradig noch fünf Tage an. Bei einem anderen mit SK und anschließend mit Marcumar behandelten Patienten kam es 14 Tage nach Beendigung der Thrombolyse zu einer massiven Hämoptoe.

6. Übrige Indikationen

6.1 Verschluß von Zerebralarterien

a) Klinischer Befund:

Unter der Annahme eines Zerebralarterienverschlusses wurden 5 Patienten thrombolytisch behandelt. In 4 Fällen bestand der Verschluß weniger als 12 Stunden, in einem Fall schon 3 Tage. Bei 4 Patientinnen war ein Mitralfehler mit absoluter Arrhythmie bekannt. Bei einer davon war 3 Tage vor dem akuten Ereignis eine Mitralklappenplastik gemacht worden. Beim fünften, männlichen Patienten wurde u.a. eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern ohne Vitium festgestellt. 3 Patienten waren bewußtlos. In einem Fall ging der Behandlung ein Karotisangiogramm voraus.

b) Dosierung:

1 Patient wurde mit SK, 2 mit FL und 2 mit SK und FL behandelt. Die durchschnittliche SK-Gesamtdosis betrug 333.000 IE, die FL-Gesamtdosis in jedem Fall 200.000 IE.

c) Ergebnisse:

Ohne Komplikationen verlief die SK-Behandlung einer 55jährigen Patientin mit absoluter Arrhythmie bei kombiniertem

Mitralvitium, die mit einer Hemiparese aufgenommen worden war und deren Zustand sich in einigen Tagen wesentlich besserte. 4 Patienten starben. Todesursachen waren: 1 Pneumonie, 2 multiple Embolisierungen, 1 Massenblutung.

d) Komplikationen:

Tab. 27 Art und Häufigkeit von Komplikationen unter thrombolytischer Behandlung des Zerebralarterienverschlusses.

	SK	FL	SK+FL
Akuter GAV		1	1
Mesenterialarterien-			
verschuß		1	
Lungenembolie			1
Hämaturie			1
Hirnmassenblutung		1	
Patientenzahl		2	1

Bei 3 der 5 Patienten traten während der thrombolytischen Behandlung Komplikationen auf: Bei der mit SK und FL behandelten 48jährigen Patientin, deren ursächliche Erkrankung ein Mitralvitium mit absoluter Arrhythmie war, kam es zum Verschuß beider Aa. femorales, zu Hämaturie und zu einer tödlichen Lungenembolie. Wie die Sektio ergab, ließ sich die Hämaturie nicht auf eine Nierenarterienembolie zurückführen.

Eine 41jährige mit FL behandelte Patientin, bei der 3 Tage nach einer Mitralklappenplastik der Zerebralarterienverschluß aufgetreten war, zeigte während der Lyse einen arteriellen Verschluß des rechten Armes und der Mesenterialgefäße.

Die tödliche Hirnmassenblutung ereignete sich bei einem 66jährigen Mann, der erst nach einer Latenz von 3 Tagen in bewußtlosem Zustand aufgenommen und mit FL behandelt wurde, dessen Karotisangiogramm einen generalisierten Gefäßprozeß mit verzögertem Gesamtdurchfluß und keinen gefäßfreien Bezirk aufwies, und bei dem 3 Tage zuvor eine Hypertonie von 220/110 mmHg gemessen worden war. Bei der Aufnahme war der Blutdruck jedoch 140/80 mmHg, und es bestand eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Die Sektion ergab eine Massenblutung im Bereich der Stammganglien mit Blutung in den Subarachnoidalraum. Aufnahmebefund und aussichtsloser Zustand des Patienten hatten in diesem Fall zur Entscheidung für die fibrinolytische Therapie geführt.

6.2 Zentralvenenverschluß

Ein 55jähriger Patient mit einem mindestens 30 Tage alten Zentralvenenverschluß erhielt drei Tage lang SK in einer Gesamtdosis von 2.250 000 IE. Wenn der Patient auch eine Besserung angab, so blieben doch Visus und Augenhintergrundsbefund unbeeinflußt.

6.3 Priapismus

Bei einem 21jährigen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie entwickelte sich einen Tag vor seinem Tod ein schmerzhafter Priapismus. Die Behandlung mit 200.000 IE FL zeigte keinen Erfolg.

6.4 Nicht bestätigte Verdachtsdiagnosen

3 Patienten wurden unter einer Verdachtsdiagnose behandelt, die sich im weiteren Verlauf nicht bestätigte. Einmal handelte es sich um einen 68jährigen Patienten mit Gallensteinkolik und flüchtigen ischämischen Zeichen im Elektrokardiogramm, bei dem ein Herzinfarkt angenommen wurde. Zum zweiten um einen 74jährigen Patienten, bei dem heftige Stenokardien zur Diagnose Reinfarkt geführt hatten. Die dritte Patientin, eine 74jährige Frau mit ausgeprägter Zerebralsklerose, erhielt in der Annahme einer thrombotischen Beteiligung 250.000 IE SK.

Auf Grund der unzutreffenden Diagnosen war in diesen Fällen auch kein Erfolg der thrombolytischen Behandlung möglich. Bei keinem der drei Patienten traten Komplikationen auf.

Die durchschnittliche Gesamtdosis aller unter 6.1 bis 6.4 aufgeführten Patienten betrug für SK 666.000 IE, für FL 183.000 IE, die durchschnittliche Behandlungsdauer 1,3 Tage.

B. Zusammenstellung der TID-Werte

Die mittleren TID-Werte unterschieden sich bei den einzelnen Krankheitsbildern. Die mit weitem Abstand höchsten Werte zeigten die Herzinfarktpatienten. Die niedrigsten Werte waren bei den "Venösen Krankheitsbildern" Venenthrombose und Lungenembolie zu finden, (Tab. 28). Die unterschiedliche Höhe der TID-Werte von Herzinfarktpatienten einerseits und Patienten mit Venenthrombose und Lungenembolie andererseits ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $P < 0,01$ hochsignifikant.

In der Altersgruppe zwischen 51 und 60 Jahren waren die TID-Werte höher als in den anderen Altersgruppen (Tab. 29). Der Unterschied ist aber nicht statistisch signifikant.

Bei 36 von 43 bestimmten TID, d.h. in 84%, ergab sich ein Wert unter 250.000 IE.

Tab. 28 Zahl der bestimmten TID-Werte unterteilt nach Indikation und Höhe der TID.

D (IE)	Akuter Venen- Lungen- Herzinfarkt Schock Sonst. Insgesamt						
	GAV	thromb.embolie	ohne	mit			Indik.
				Schock			
s 50.000	5	4	3	2			14
0.000-100.000	1	4		4	1	2	12
1.000-250.000	2		1	1	2	3	10
1.000-500.000				4	1	1	6
hr				1			1
samtzahl	8	8	4	12	3	4	43
atientenzahl)	(17)	(12)	(11)	(18)	(17)	(15)	(100)
rtelwerte	70000	51000	58000	248000	203000	114000	136000

Tab. 29 Durchschnittliche TID-Werte (IE) nach Indikationsgebiet und Alter der Patienten unterteilt.

Jahre	Akuter GAV	Venen- throm- bose	Lungen- embolie	Herzinfarkt ohne Schock	mit Schock	Schock	Sonst. Indik.	Insgesamt
bis 50	40000	48000	39000	210000				111000
51-60	99000	62000		430000	250000	110000	83000	188000
älter als 60	40000	33000	65000	104000	110000	117000	210000	96000

C. Zusammenstellung der Thrombinzeiten

Die Unterlagen über die im Verlauf der Therapie bestimmten Thrombinzeiten sind sehr lückenhaft. So liegen nur von 38 Patienten einzelne Werte vor. Nur 53% der bekannten Thrombinzeiten zeigten eine Verlängerung auf mehr als 30 sec und damit eine ausreichende fibrinolytische Aktivität (Tab. 30).

Tab. 30 Maximal erreichte Thrombinzeiten bei den einzelnen Indikationsgebieten.

Thrombinzeit (sec)	Akuter GAV	Venen- thrombose	Lungen- embolie	Herzinfarkt ohne Schock	Schock mit	Sonst. Indik.	Insgesamt
unter 30	4	1	2	3	1	5	18
über 30	3	6	4	4	2	0	20
unbekannt	10	5	5	11	14	10	62
Gesamtzahl	17	12	11	18	17	15	100

D. Komplikationen

Die Komplikationen sind im einzelnen schon bei dem jeweiligen Krankheitsbild besprochen. An dieser Stelle sollen sie noch einmal zusammengefaßt und in a) thromboembolische, b) Blutungs-, c) allergische Komplikationen unterteilt werden (Tab. 31). Dabei werden unterschiedliche thromboembolische Geschehen wie z.B. periphere arterielle Embolie und Lungenembolie, sofern sie beim gleichen Patienten auftraten, der Übersichtlichkeit wegen als eine Komplikation gewertet. Die zunächst aufgeführten Komplikationen traten alle während oder innerhalb von 24 Stunden nach Ende der

Thrombolyse auf. Inwieweit nun die thromboembolischen Komplikationen als echte Komplikationen der thrombolytischen Therapie gewertet werden können, soll später diskutiert werden.

Tab. 31 Komplikationshäufigkeit während und bis zu 24 Stunden nach Ende der Thrombolyse eingeteilt nach Art der Komplikation, Thrombolyseindikation und nach Medikamenten. In Klammern steht die Zahl der Verstorbenen.

Komplikationsart	Indik. zur Thrombolyse	SK	FL	SK+FL	Insgesamt
Thromboembolie					5(4)
	Akuter GAV	3(2)			
	Zerebralarterien- verschuß		1(1)	1(1)	
Blutung					4(1)
	Lungenembolie	1			
	Herzinfarkt	1			
	Zerebralarterien- verschuß		1(1)	1	
Allergie					2
	Venenthrombose		1		
	Herzinfarkt	1			
Gesamtzahl der Komplikationen		6	3	2	11(5)
Zahl der lysierten Patienten		68	21	11	100
Komplikationsrate in Prozenten		9%	14%	18%	11%

Tab. 32 zeigt, bei wieviel Patienten überhaupt Komplikationen auftraten. Unberücksichtigt bleibt, ob ein Patient eine oder mehrere Komplikationen erlitt. Bei einem Patienten fanden sich gleichzeitig Thromboembolie und Blutung. Eine vergleichsweise große Zahl von Komplikationen trat bei Patienten mit Zerebralarterienverschluß und akutem Gliedmaßenarterienverschluß auf.

Tab. 32 Zahl der Patienten, die während und bis zu 24 Stunden nach Beendigung der Lyse eine Komplikation zeigten unterteilt nach Indikationen.

Indikation	Patientenzahl		in Prozen-	Zahl der an
	Gesamt	mit Komplikationen	ten	der Komplikation Verstorbenen
akuter GAV	17	3	18%	2
enenthrombose	12	1	8%	
ungenembolie	11	1	9%	
erzinfarkt	35	2	6%	
erebralarterien-				
erschluß	5	3	60%	3
chock und übrige				
ndikationen	20	0	0%	
esamtzahl	100	10	10%	5

Während des weiteren stationären Aufenthaltes, d.h. später als 24 Stunden nach Lyse-Ende, traten insgesamt 11 Komplikationen auf: 9 Thromboembolien und 2 Blutungen. Allergische Erscheinungen, die bei den o.g. Patienten in Form von Fieber vorkamen, waren jenseits der 24 Stunden-grenze nicht mehr zu sehen. Die thromboembolischen Komplikationen umfassen allein 5 Reinfarkte, wobei zu bedenken ist, daß nicht jeder Herzinfarkt thrombotischer Genese ist. Weil aber in 75% der Herzinfarkte eine thrombotische Beteiligung zu finden ist, werden sie an dieser Stelle aufgeführt.

Tab. 33 Zahl der Patienten, bei denen sich vom zweiten Tag an nach beendeter Thrombolyse Komplikationen einstellten, eingeteilt nach Art der Komplikation, Indikation und nach Medikamenten. Die in Klammern gesetzten Zahlen beziehen sich auf Patienten, deren Quickwert zum Zeitpunkt der Komplikation eine ausreichende Antikoagulation anzeigte (Quick $\geq$ 25%).

Komplikationsart	Indik. zur Thrombolyse	SK	FL	SK+FL	Insgesamt
Thromboembolie					9
	Akuter GAV		1		
	Herzinfarkt	(4)		4	
Blutung					2
	Akuter GAV	1			
	Lungenembolie	(1)			
Gesamtzahl		6	1	4	11

E. Übergang auf Antikoagulantien

Tab. 34 Zahl der nicht mit Antikoagulantien behandelten Patienten nach Ursache und Indikation unterteilt.

	Akuter GAV	Venen- throm- bose	Lungen- embolie	Herzinfarkt ohne mit Schock	Schock	Sonst. Indik.	Insge- samt
Tod	5		2	1	5	14	29
Blutungsneigung (allg.o.lok.)	1	2	3	1			7
nachfolgende Operation	3	1					4
hohes Alter					2		2
fehlende Indik.		1				2	3
unklar						1	1
	9	4	5	2	7	14	46

54 Patienten wurden mit oralen Antikoagulantien weiterbehandelt. In der Regel wurde bei einer Lyse, die weniger als drei Tage dauerte, vor der oralen Antikoagulantienmedikation Heparin gegeben. Bei länger dauernder Thrombolyse erhielten die Patienten 2 Tage vor Lyseende Marcumar. Bei 46 Patienten schloß sich an die Fibrinolysetherapie keine

Antikoagulantienmedikation an (Tab. 34). 29 waren während der Lysebehandlung gestorben. Bei den übrigen 17 unterblieb die Antikoagulantienbehandlung wegen allgemeiner oder lokaler Blutungsneigung, anschließend geplanter Operation oder hohem Alter. Die Indikation zur anschließenden Antikoagulantientherapie war nicht gegeben bei einer Patientin mit geringer, oberflächlicher Unterschenkelvenenthrombose und bei zwei Patienten, die unter einer Diagnose lysiert worden waren, die sich später nicht bestätigte.

IV. Diskussion

A. Aufgliederung nach Indikationen

1. Akuter Gliedmaßenarterienverschluß (GAV)

Die Symptomatik des akuten Gliedmaßenarterienverschlusses ist gekennzeichnet durch die "5 P": Pain, Pallor, Pulseless, Paraesthesia, Paralysis. Ursächlich kommen in erster Linie arterielle Embolien (80-90%) und akute arterielle Thrombosen (10-20%) in Frage. Unterscheidungshilfen sind Anamnese, Beteiligung anderer Gefäßgebiete und in seltenen Ausnahmefällen die Angiographie. Nicht in jedem Fall läßt sich die Ätiologie klären. Aneurysma dissecans, traumatische Gefäßschädigungen (0,3-0,5%) und Ergotaminvergiftungen sind weitaus seltenere Ursachen eines akuten Gliedmaßenarterienverschlusses (HEINRICH, 56). VOLLMAR et al. (189) geben mit 70% embolischen und 20% akuten thrombotischen Verschlüssen ähnliche Zahlen an. Wenn in anderen Arbeiten (HESS u. GOOSSENS, 62; HIEMEYER u. ZEILE, 70; MARX, 111; SAILER et al., 150; SCHMUTZLER, 166) und im vorliegenden Beobachtungsgut die akute arterielle Thrombose eher häufiger scheint, so beruht das darauf, daß es sich dabei um ein für die Thrombolyse ausgesuchtes Patientengut handelt. Weil Verschlüsse embolischer Genese eher operativ behandelt werden, fehlen sie im thrombolytischen Beobachtungsgut.

Nach einer Literaturzusammenstellung von HEINRICH (56) finden sich 10 - 20% der embolischen Verschlüsse in den Armarterien, der Rest in den Arterien der Beine. Im vorliegenden Erfahrungsgut betrifft der Verschluß bei 5 Patienten (30%) die Arme, bei 12 Patienten (70%) die Beine. Dieser vergleichsweise höhere Anteil der oberen Extremität ist ebenfalls auf eine Selektion dieser Fälle für die thrombolytische Therapie zurückzuführen. HIEMEYER (69), McCANN (117) und SAILER et al. (150) geben die Lokalisation in den Armen mit 14%, 15% bzw. 17% an.

Der Erfolg der Thrombolyse läßt sich beim Gliedmaßenarterienverschluß im Vergleich zu anderen Indikationen relativ gut beurteilen. SCHMUTZLER u. KOLLER (163) empfehlen neben klinischen Kontrollen wie Palpation der Fußpulse und Ratschow'scher Lagerungsprobe vor allem Oszillographie und Arteriographie. Bei der Bewertung therapeutischer Maßnahmen sollte die Zahl der Spontanheilungen in Betracht gezogen werden (HEINRICH, 56). HIEMEYER u. ZEILE (70) beobachteten eine spontane Lyse bei arteriellen Embolien in 10 - 18%, bei arteriellen Thrombosen in weniger als 1% der Fälle. Nach ALLISON et al. (3) zeigten im Tierversuch 3 von 11 thrombotischen Verschlüssen eine spontane Wiedereröffnung.

Im vorliegenden Beobachtungsgut zeigten 75% der Patienten mit akutem Gliedmaßenarterienverschluß eine Besserung. Diese 75% gebesserten Gliedmaßenarterienverschlüsse entsprechen den Patienten der Gruppen A - C. Bei einem

Großteil der gebesserten Verschlüsse handelt es sich um eine teilweise Remission, nämlich bei den 9 (56%) Patienten, die zur Gruppe C gehören. Die Ergebnisse könnte man auch in 19% Erfolge, 56% Teilerfolge und 25% Mißerfolge aufgliedern. Nach der Literatur (zit. bei HEINRICH, 56) sind in der thrombolytischen Therapie des akuten Gliedmaßenarterienverschlusses 55% Erfolge, 15% Teilerfolge und 30% Mißerfolge zu verzeichnen. Der im vorgelegten Material mit 56% vergleichsweise hohe Anteil an Teilerfolgen mag seine Erklärung darin finden, daß die zur Verfügung stehende Lysezeit keineswegs immer voll ausgeschöpft wurde. Die Behandlungsdauer betrug im Mittel 2,1 Tage. So wurden 4 Patienten, bei denen nach 1 - 2 Tagen nur ein Teilerfolg (Gruppe C) festgestellt wurde, zur operativen Beseitigung des Verschlusses in die Chirurgische Universitätsklinik verlegt. Da die einzelnen Autoren nur zum Teil präzisieren, was sie unter erfolgreicher Lyse verstehen, sind die therapeutischen Ergebnisse nur bedingt vergleichbar. Eine erfolgreiche Lyse sahen HIEMEYER u. ZEILE (70) in 53%, SCHMUTZLER (166) in 68%, HESS et al. (65) in 70% der Fälle. Im Bereich dieser Zahlen befinden sich auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung.

Eine deutliche Abhängigkeit des Lyseerfolges vom Medikament ist infolge des relativ kleinen Patientengutes nicht ersichtlich. Ein Vergleich mit aussagekräftigen Arbeiten ist deswegen nicht möglich, weil die Autoren fast ausnahmslos nur mit SK behandelten (GROSS et al., 42;

HESS et al., 65; HIEMEYER, 69; MARN, 111; SAILER et al., 150; SCHMUTZLER, 166).

Der Einfluß der Verschlußursache auf den therapeutischen Erfolg tritt wegen der geringen Patientenzahl nicht zutage. Im vorliegenden Erfahrungsgut war die Thrombolyse bei 3 von 8 Thrombosen und bei einer von 8 Embolien erfolglos. Einen deutlicheren Hinweis gibt aber die Tatsache, daß 6 von 9 Patienten mit arterieller Thrombose zur operativen Behandlung verlegt wurden, dagegen nur einer von 8 mit embolischem Verschluß. Daß die Therapie embolischer Verschlüsse bessere Ergebnisse zeitigt als die Lyse arterieller Thrombosen, dürfte weniger an der höheren Spontanheilungsrate liegen als vielmehr an der kürzeren Ausdehnung des embolischen Verschlusses, den geringeren sklerotischen Gefäßveränderungen und der geringeren Haftfestigkeit des Embolus an der Gefäßwand (SCHMUTZLER u. KOLLER, 163). Das Verhältnis von erfolgreich lysierten Embolien zu erfolgreich lysierten Thrombosen gibt HIEMEYER (69) mit 87% : 56% an, MARN (111) mit 75% : 40%, SCHMUTZLER mit 74% : 62%. Auch SAILER et al. (150) und HAAN u. TILSNER (48) erzielten bei akutem Gliedmaßenarterienverschluß auf embolischer Grundlage günstigere Resultate.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen bezüglich des therapeutischen Erfolges keinen Unterschied zwischen oberer und unterer Extremität. Sowohl bei embolischen als auch

bei thrombotischen Verschlüssen fanden SAILER et al. (150) an den oberen Extremitäten eine höhere Erfolgsrate. Eine Erklärung ist in der besseren spontanen Kollateralisation und der geringeren von der Ischämie bedrohten Gewebsmasse zu suchen (HEINRICH, 56).

Von den 17 Patienten wurden 10 innerhalb 24 Stunden thrombolytisch behandelt. In dieser Gruppe war nur einer, bei dem die Thrombolyse erfolglos war. Zwei Patienten kamen erst nach 5 bzw. 12 Tagen zur Behandlung. In beiden Fällen blieb die thrombolytische Behandlung ohne Erfolg. Nach GROSS et al. (42), HIEMEYER (69), MÜLLER (119) und SCHMUTZLER et al. (164) hängt der thrombolytische Erfolg wesentlich vom frühzeitigen Einsetzen der Behandlung ab. KAHN et al. (83) und HAAN u. TILSNER (48) glauben, einen Verschuß nach 5 Tagen nicht mehr beeinflussen zu können. SCHOOP et al. (172, 173) fanden, daß unter gewissen Voraussetzungen auch bei mehrere Monate bis Jahre alten thrombotischen Arterienverschlüssen noch eine Auflösung möglich ist. Durch eine dreitägige Streptokinaseinfusion erreichten die Autoren eine Wiedereröffnung der Bauchorta und der Beckenarterien. Andere Arbeitsgruppen (ALEXANDER et al., 1; EHRINGER u. FISCHER, 25; GOTTLOB u. BLÜMEL, 41; SCHMUTZLER et al., 167) konnten diese Erfahrungen vollauf bestätigen. Elastischer Wandaufbau und großes Lumen scheinen die Organisation der Thromben zu verzögern. Je proximaler der Sitz des Verschlusses war, desto später ließ er sich noch auflösen. Femoralarterien-

verschlüsse bleiben einer solchen Therapie nur bis zu etwa 2 Monaten zugänglich.

Komplikationen während der Lyse traten bei einem Patienten in Form von Fieber und bei 3 Patienten (18%) in Form von Embolien auf. Bei diesen 3 Patienten wurde die Lyse wegen eines embolischen Verschlusses durchgeführt. Bei 2 davon konnte eine absolute Arrhythmie und beim dritten ein Herzwandaneurysma festgestellt werden. Zwei der insgesamt 6 Patienten mit absoluter Arrhythmie erlitten also eine embolische Komplikation, darunter war eine tödlich.

Absolute Arrhythmie bei Mitralvitium führt nach LOOGEN u. SEIPEL (102) in 34,1% der Fälle zur Thromboembolie. In unserem Krankengut ist die embolische Komplikationsrate bei absoluter Arrhythmie und gleichzeitiger fibrinolytischer Behandlung demzufolge nicht erhöht. Allerdings läßt sich anhand unserer kleinen Patientenzahl nicht entscheiden, ob die Thrombolyse bei gleichzeitigem Bestehen einer absoluten Arrhythmie erhöhte Risiken in sich birgt. In der Literatur (SCHIMPF, 160) sind die Meinungen geteilt, ob bei "absoluter Arrhythmie infolge von Vorhofflimmern oder bei Mitralvitien" eine Thrombolyse indiziert ist.

SCHMUTZLER (166) findet bei der Lyse des akuten Gliedmaßenarterienverschlusses 16,1%, HIEMEYER (69) 12%, SAILER et al. (150) 2% thromboembolische Komplikationen. Eine Häufung von Thromboembolien unter Streptokinase-therapie ist nach SCHMUTZLER nicht anzunehmen (166). Jedoch soll diese Frage im Zusammenhang besprochen werden.

2. Venenthrombose

Ziel der Thrombolyse von venösen Verschlüssen ist, Gefäßlumen und Klappenapparat wieder völlig herzustellen, um dadurch die Folgen der Venenthrombose - Embolie und postthrombotisches Syndrom - zu vermeiden. Pathologisch-anatomische Untersuchungen von SANDRITTER u. BENEKE (153) zeigen, daß 25 - 50% aller Venenthrombosen zur Embolie führen, die in 30% der Fälle tödlich endet. Nach klinischen Angaben von STAMM u. HERTWIG verlaufen 5 - 10% der Embolien tödlich (zit. bei SANDRITTER u. BENEKE, 153). Ein postthrombotisches Syndrom soll nach DODD u. COCKETT (20) bei 75% der tiefen Becken- und Beinvenenthrombosen auftreten. Angiographische Kontrollen von NETZER (126) mindestens ein Jahr nach Thrombose des tiefen Beinvenensystems zeigten in 35,5% der Fälle vollständige Rekanalisation, in 53,4% unvollständige Rekanalisation und in 11,1% einen vollständigen Verschuß.

Zwischen phlebographischem und klinischem Befund besteht häufig eine Diskrepanz, die zum Teil in einer Kollateralisation, zum Teil im Lymphsystem zu suchen ist, dem in der Drainage extrazellulärer Flüssigkeit eine wesentliche Bedeutung zukommt (GORMSEN u. LAURSEN, 39). Wenn auch darüber Einigkeit besteht (GORMSEN u. LAURSEN, 39; GROSS et al., 42; LASCH u. HEINRICH, 96; SCHMUTZLER u.

KOLLER, 163), daß phlebographische Kontrollen vor und besonders nach Behandlung für eine kritische Beurteilung des Erfolges wesentlich sind, so können doch nur wenige Arbeiten eine angiographische Sicherung vorweisen. Auch in der vorliegenden Untersuchung wird die Thrombolyse in den meisten Fällen nach klinischen Kriterien wie Extremitätenumfang, Temperatur, Cyanose und subjektiven Beschwerden beurteilt.

Im vorliegenden Beobachtungsgut kam es in 40% der Venenthrombosen zu einer völligen und in weiteren 50% zu einer weitgehenden Wiederherstellung. Eine klinische restitutio ad integrum beschreiben KAHN et al. (83) bei bis zu 5 Tage alten Thrombosen in 47%, HIEMEYER (69) in 61%, SCHMUTZLER (166) bei bis zu 3 Tage alten Thrombosen in 69%, SAILER et al. (150) in 73,4% der Fälle. Eine erfolgreiche Lyse schwerer Venenthrombosen erzielten HARTERT u. LASCH (52) in 63%, MÜLLER (119, 123) in rund 75%. Die Zahlen über eine vollständige Wiederherstellung variieren zwischen 26% (MÜLLER, 123) und 73,4% (SAILER et al., 150). Grund für diese differente Beurteilung mag einerseits in unterschiedlicher Schwere und Alter der Venenthrombose, zum anderen sicher in der Subjektivität liegen, die der rein klinischen Beurteilung anhaftet. So waren 57% Patienten von GORMSEN u. LAURSEN (39) klinisch völlig symptomfrei, bei der Rephlebographie war aber nur bei 36% eine vollständige Wiedereröffnung zu finden. Demzufolge geben LASCH und HEINRICH (96) mit Recht einer

kleinen, aber phlebographisch kontrollierten, gegenüber einer großen, nur klinisch beurteilten Patientenzahl den Vorzug. Auf phlebographische Kontrollen stützen sich die Ergebnisse von GORMSEN u. LAURSEN (39), KAKKAR et al. (84) und SCHMUTZLER u. KOLLER (163). Die Autoren fanden bei der Reangiographie nach Fibrinolyse-therapie in 36% und 45% bzw. in 8 von 10 Fällen eine vollständige Eröffnung der vorher thrombosierte Venen.

Im vorliegenden Erfahrungsgut blieb der Lyseerfolg unabhängig vom Thrombosealter. 4 von 5 zwischen 6 und 14 Tage alte Thrombosen zeigten noch ein befriedigendes bis sehr gutes Behandlungsergebnis, phlebographische Befunde liegen allerdings nicht vor. Im Gegensatz dazu sahen KAHN et al. (83) bei mehr als 5 Tage alten Thrombosen bestenfalls eine subjektive Besserung. Auch SCHMUTZLER u. KOLLER (163) und SCHIMPF (160) halten eine erst nach 6 Tagen einsetzende Lyse für wenig erfolgversprechend. GOTTLOB u. BLÜMEL (41) erachten eine solche "Fünftagesgrenze" als für zu kurz bemessen. Auch venöse Verschlüsse scheinen ähnlich wie die arteriellen noch zu einem späteren Zeitpunkt einer Lyse zugänglich zu sein. Man darf annehmen, daß Lokalisation und Gefäßlumen die Thrombusorganisation und somit die Lysierbarkeit mitbestimmen.

Außer der klinischen und phlebographisch gesicherten Befundänderung kann der Wert der Thrombolyse an der geringeren Zahl von Folgeerscheinungen der Venenthrombose gemessen werden, nämlich an der Abnahme von Lungenembolie

und postthrombotischem Syndrom. Nur große Statistiken vermögen diese Frage zu klären. SCHMUTZLER (166) gibt 5,7% Lungenembolien unter thrombolytischer Therapie an. In einer Literaturzusammenstellung von 175 Patienten kommt er auf 4% Lungenembolien, davon 1,1% mit tödlichem Ausgang. DONNER et al. (22) und GORMSEN u. LAURSEN (39) sahen keine embolische Komplikation. Auch im vorliegenden Krankengut trat keine Embolie auf. Verglichen mit einer Spontanembolisierung von 5 - 10% (SANDRITTER u. BENEKE, 153) erscheint bei der Venenthrombose ein embolisches Geschehen unter thrombolytischer Behandlung eher seltener. Für eine statistisch gesicherte Aussage ist das vorliegende Zahlenmaterial zu klein. Aus einer Sammelstatistik von SCHMUTZLER (166) wird ersichtlich, daß auch das postthrombotische Syndrom weniger häufig vorkommt. Herkömmliche Therapie führte in 75% zum postthrombotischen Syndrom, nach Thrombolyse wurde es nur in 40% der Fälle beobachtet.

3. Herzinfarkt

Eine thrombolytische Behandlung des Herzinfarktes findet ihre Begründung darin, daß Störungen des Gerinnungsmechanismus im Herzinfarktgeschehen eine wichtige Rolle spielen. Diese Gerinnungsstörung kann sich u.a. als Koronarthrombose äußern. Beim Vergleich der einzelnen Literaturangaben unter besonderer Berücksichtigung neuerer Untersuchungen liegen in etwa 2/3 aller Infarkt Herzen Koronarthrombosen vor (HAAN u. TILSNER (47):2/3; MÜLLER (123):66%; POPER u. FEIKS (139):72%; SINAPIUS (177):80%). POPER u. FEIKS (139), die bei 229 an Herzinfarkt verstorbenen Patienten in insgesamt 72% der Fälle Koronarthrombosen feststellten, fanden eine unterschiedliche Häufigkeit je nach Zeitpunkt des Todes. Bei den am ersten Tag Verstorbenen bestand in 55% der Fälle eine Koronarthrombose, bei den zwischen dem 2. u. 9. Tag Verstorbenen in 72% und bei den nach dem 10. Tag Verstorbenen in 90% der Fälle. Nach einer Schätzung von FRITZE et al. (31) sollen sekundär wachsende Thromben bei 10 - 20% der Herzinfarkt kranken vorkommen. SINAPIUS (177) nimmt an, daß sich 3/4 der Koronarthrombosen protrahiert und rezidivierend entwickeln. Dabei sollen Koronararterienverschluß und klinischer Infarktbeginn häufig nicht zusammenfallen. Sollte der Verschluß erst nach dem klinischen Infarktbeginn auftreten, so wäre darin ein Vorteil für die

antithrombotische Behandlung zu sehen. Einen Teil der therapeutischen Mißerfolge würde der umgekehrte Verlauf erklären, wie man ihn bei 25% der Herzinfarktpatienten finden soll. Hier ist die Nekrose histologisch älter, als nach dem klinischen Ereignis zu erwarten wäre.

Koronarthrombose ist also nicht gleichbedeutend mit Infarktursache, sondern kann auch Infarktfolge sein. Weiterhin scheint der Sinn der Wiederauflösung eines obturierenden Thrombus der Koronararterie recht zweifelhaft, da einerseits die Therapie selten früher als vier Stunden nach dem akuten Geschehen einsetzen kann und für die Lyse selbst noch eine entsprechende Zeit nötig ist (NYDICK et al., 130), andererseits aber die Überlebenszeit des Herzmuskelgewebes nach Ischämie mit 30 min bis 2 Stunden angegeben wird (BLUMGART, 7; HORT u. Da CANALIS, 76; PRINZMETAL et al., 141; TENNANT et al., 181). Dementsprechend sehen die meisten Autoren heute den Ansatzpunkt einer thrombolytischen Therapie des Herzinfarktes in einer anderen Form der Gerinnungsstörung, nämlich in Prophylaxe und Beseitigung einer Mikrozirkulationsstörung (KÖRTGE et al., 88; NYDICK et al., 130; REMY u. GEBAUER, 143; SCHMUTZLER u. KOLLER, 163). Damit soll durch Auflösung von Mikrothromben und Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes die Durchblutung in der noch nicht irreversibel geschädigten Randzone des Infarktes verbessert und die resultierende Narbe kleiner gehalten werden. Experimentelle

Befunde stützen diese Hypothese. So sahen NYDICK et al. (130) nach experimentell erzeugten Herzinfarkten bei Hunden in der thrombolytisch behandelten Gruppe keine Mikrothromben im Infarkttrandgebiet und insgesamt kleinere Nekrosen.

Die Wirksamkeit einer Thrombolyse des Herzinfarktes ist beim Menschen schwierig zu beurteilen (TILSNER, 183). Da eine Koronarangiographie beim frischen Infarkt unzumutbar ist (TILSNER, 183) und ihre Aussagekraft sich auf die Fälle beschränkt, bei denen ein thrombotischer Verschuß Auslöser des Herzinfarktes ist, scheinen am ehesten folgende Kriterien zur Beurteilung geeignet. 1. Eine schnellere Rückbildung der Infarktzeichen im Elektrokardiogramm (HEINRICH, 59; POLIWODA et al., 138; SAILER et al., 151; TILSNER, 183; TRENCKMANN et al., 185). 2. Eine schnellere Normalisierung der Enzymwerte (KÖRTGE et al., 88; SAILER et al., 151; TILSNER, 183; TRENCKMANN et al., 185). 3. Eine signifikante Senkung der Letalität (SCHMUTZLER, 167). Die angeführten Kriterien erlauben keinen Rückschluß auf die Wirksamkeit der Thrombolyse im Einzelfall. Nur ausgedehnte statistisch vergleichende Untersuchungen vermögen gültige Aussagen zu machen (SCHMUTZLER u. KOLLER, 163). Somit muß auch die Aussagekraft des vorliegenden Beitrages begrenzt bleiben.

Unter den 35 Patienten mit Herzinfarkt überwiegen die Männer in einem Verhältnis von 2,9 : 1. Das entspricht dem Verhältnis von 3,1 : 1, das DÖRING u. LODDENKEMPER (23) bei 17238 Patienten feststellten. 17 Patienten befanden sich im Schockzustand, gekennzeichnet durch Zentralisation des Kreislaufes mit extremem Blutdruckabfall, Tachykardie, kaltschweißiger Peripherie und getübtem Sensorium. Unter diesen 17 ist der Anteil der Frauen größer als bei den Patienten ohne Schock. Das Verhältnis Infarkt mit Schock : Infarkt ohne Schock beträgt bei den Frauen 6 : 3 = 2, bei den Männern 11 : 15 = 0,7. DÖRING und LODDENKEMPER (23) finden unter 17015 Patienten bei Frauen eine schwere Verlaufsform signifikant häufiger. Allerdings zählen sie zu den schweren Verlaufsformen auch Patienten mit Herzinsuffizienzerscheinungen.

Hält man sich an obige Definition der schweren Verlaufsform und versteht darunter das Auftreten von Schock oder Herzinsuffizienz, so verlief im vorliegenden Erfahrungsgut bei allen Frauen der Herzinfarkt schwer, bei den Männern nur in 15 Fällen (56%). Eine schwerere Verlaufsform bei den Frauen könnte damit zusammenhängen, daß diese einen Herzinfarkt im Durchschnitt 5 Jahre später erleiden (DÖRING u. LODDENKEMPER (23):5,9 Jahre, 17238 Pat.; SIEVERS (178):5,5 Jahre, 2904 Pat.; vorliegende Untersuchung: 5,7 Jahre, 100 Pat.). Bemerkenswert ist, daß im vorliegenden Beobachtungsgut die Infarktpatientinnen mit Schock im Durchschnitt 4,8 Jahre jünger waren als diejenigen ohne Schock. Die schwerere Verlaufsform

bei den Frauen läßt sich demzufolge nicht nur mit höherem Alter erklären. Das höhere Durchschnittsalter der Schockpatienten insgesamt, das durch ein höheres Durchschnittsalter der Männer von 7,4 Jahren ($p = 0,05$) zustandekommt, entspricht jedoch einer Zunahme der schweren Verlaufsformen mit höherem Alter, wie sie von DÖRING u. LODDENKEMPER (23) angegeben wird.

Teilt man die Herzinfarkte nach Vorder- und Hinterwandbefall ein, so sind beide Lokalisationen insgesamt gleich häufig, wobei aber im Schock eine Hinterwandbeteiligung häufiger scheint. Das Verhältnis von Vorder- zu Hinterwandinfarkt beträgt bei SCHUTZLER et al. (165) 41% : 59%, bei DÖRING u. LODDENKEMPER (23) 37,2% : 36,5%, bei RICHTER (145) 52% : 48%. Über eine andersartige Verteilung bei Schock finden sich in der Literatur keine vergleichbaren Angaben.

Insgesamt 13 unserer 35 Patienten (37%) verstarben, davon 3 (17%) ohne Schock und 10 (59%) mit Schock. Die Letalität der Patienten mit Schock ist signifikant höher ($p < 0,01, \chi^2 = 6,66$). Unterteilt man in Frühletalität und in Letalität vom 2. - 40. Tag, so zeigen die Schockpatienten auch in der Gruppe vom 2. - 40. Tag eine signifikant höhere Letalität (bei einseitiger Fragestellung ist $p < 0,05; \chi^2 = 2,9$). Schockzustand bei der Aufnahme erwies sich demnach auch für die Sterblichkeit vom 2. Tag an als prognostisch ungünstig.

Die folgende Tabelle ermöglicht nur bedingt einen Vergleich

der einzelnen Arbeiten, weil unterschiedliche Medikamente angewandt wurden, der Zeitraum, auf den sich die Letalität bezieht, verschieden ist, und das Beobachtungsgut einiger Autoren eine Auswahl darstellt.

Tab. 35 Literaturzusammenstellung der Letalität von thrombolytisch behandelten Patienten mit Herzinfarkt. Wenn andere Angaben fehlen, bezieht sich die Letalität auf die Dauer des Klinikaufenthaltes.

Autoren	Pat. Letalität			Bezugszeit	Medikament
	zahl	Zahl	%		
HEINRICH, H.G. (59)	44	7	16%	6 Wochen	SK
REMY u. GEBAUER (143)	55	10	18%		SK
SAILER et al. (151)	58	6	10%		SK
SCHMUTZLER et al. (165)	297	42	14%	40 Tage	SK
TILSNER (183)	56	7	12%		SK
TRECKMANN et al. (185)	14	3	21%	4 Tage	SK
BOYLES (11)	23	4	17%		FL
RICHTER et al. (145)	116	32	28%		FL
LIPPSCHUTZ et al. (99)	43	6	14%		UK-Plasmin
Insgesamt	706		17%		

Die im Verhältnis zu diesen Zahlen hohe Letalität von 37% im vorliegenden Beobachtungsgut hat sicher verschiedene

Ursachen. Da das Hinzutreten eines Schocks ohne Rücksicht auf das Alter des Herzinfarkts die Indikation zur Thrombolysetherapie lieferte, mußte sich der Anteil der schweren Fälle vergrößern. Weil die Hälfte der so behandelten Herzinfarktpatienten im Schockzustand eingeliefert wurde, machten die sogenannten schweren Fälle 69% aus. Überdies lag bei 10 Patienten (27%) ein Rezidiv vor, das ebenfalls die Prognose trübte. In 2 Fällen handelte es sich um den dritten Infarkt. Damit war der Anteil der Infarktrezidive im Vergleich zur Literatur annähernd doppelt so groß. DÖRING u. LODDENKEMPER (23) fanden unter 17238 Herzinfarkten bei Männern 18,3% und bei Frauen 15,0% Rezidive. Auch SIEVERS (178) beschreibt mit 14,7% weniger Rezidive.

Für Infarktpatienten, die nicht fibrinolytisch behandelt wurden, errechneten HAAN u. TILSNER (49) in einer Sammelstatistik eine Gesamtlethalität von 17,4% unter Antikoagulantientherapie und von 34,6% ohne Antikoagulantien.

Die Letalität des kardiogenen Schocks wird in der Literatur bei Werten zwischen 54% und 83,6% angegeben (SIEVERS, 178). Verglichen hiermit kann die Letalitätsziffer von 59% in unserem thrombolytisch behandelten Krankengut als günstig bezeichnet werden. Vor dem Hintergrund des hohen Anteils von Schockpatienten muß auch die Gesamtlethalität von 37% unserer thrombolytisch behandelten Infarktpatienten gesehen werden. Für die

Herzinfarktkranken ohne Schock beträgt die Letalität unter Thrombolysetherapie nur 17%. Wenngleich elektrische Instabilität und unzureichende Herzkraft nicht direkt durch die thrombolytische Therapie beeinflusst werden, ist eine Verminderung dieser typischen und lebensbedrohlichen Herzinfarktkomplikationen indirekt durch eine Verkleinerung des zurückbleibenden Infarktbezirktes denkbar.

Veränderungen der Enzymwerte unter der thrombolytischen Behandlung sahen REMY u. GEBAUER (143) in einem geringeren Anstieg von CPK und GOT, TILSNER (183) und TRECKMANN et al. (195) in einem schnelleren Abfall von CPK und GOT und SAILER et al. (151) in einem früheren, stärkeren Anstieg und rascheren Abfall von CPK, GOT und LDH. KÖRTGE et al. (88) stellten bei mit Streptokinase Frühbehandelten einen rascheren Anstieg und Abfall von CPK und GOT bei gleichem Maximum fest. Diese Ergebnisse interpretieren sie als Ausdruck einer Wiedereröffnung von thrombotisch verschlossenen Gefäßen. LIPPSCHUTZ et al. (99) konnten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe keinen unterschiedlichen Verlauf der enzymatischen Werte feststellen.

Weil im vorliegenden Material die Enzymbestimmungen manchmal in recht weitem Abstand durchgeführt wurden und weil ein Vergleichskollektiv fehlt, erlauben die vorliegenden Werte keinen Rückschluß auf eine mögliche Beeinflussung durch die thrombolytische Behandlung.

Die elektrokardiographischen Befunde wurden eingeteilt in ein frisches Stadium mit reiner ST-Hebung, ein Zwischenstadium mit ST-Hebung und T-Negativität, ein Folgestadium mit T-Negativität und ein Endstadium mit Ausgleich der T-Negativität und alleinigen QRS-Veränderungen. Das Zwischenstadium war im Durchschnitt nach 3,1 Tagen, das Folgestadium nach 19 Tagen erreicht. REMY u. GEBAUER (143) registrierten bei 55 Patienten, die innerhalb von 4 Stunden nach Infarkteintritt lytiert worden waren, das Folgestadium nach durchschnittlich 5,7 Tagen, bei einer mit Heparin und Antikoagulantien behandelten Kontrollgruppe erst nach 16,9 Tagen. Für das schlechtere Abschneiden der oben angeführten Ergebnisse mag verantwortlich sein, daß die elektrokardiographischen Befunde besonders gegen Ende des stationären Aufenthaltes häufig in recht weiten Abständen registriert wurden, und daß das vorliegende Material in keiner Weise eine Auswahl darstellt, während REMY u. GEBAUER nur innerhalb von 4 Stunden nach Infarkteintritt behandelte Patienten anführen.

Einige Autoren beschreiben bei frühzeitiger thrombolytischer Therapie ein gehäuftes Zurückbleiben von Rudimentärinfarkten (POLIWODA et al., 138; REMY u. GEBAUER, 143; SAILER et al., 151). Weiterhin wird auf eine schnellere Rückbildung der Infarktzeichen im Elektrokardiogramm hingewiesen (HEINRICH, 59; SAILER et al., 151; TILSNER, 183; TRECKMANN et al., 185). Bei früher thrombolytischer Behandlung soll das elektrokardiographische Folgestadium früh erreicht werden

(HENNING u. LOOK, 61). POLIWODA et al. (138) sahen bei 134 mit SK Behandelten im Vergleich zu einer mit Antikoagulantien behandelten Kontrollgruppe eine signifikant schnellere Rückbildung von ST-Hebung, von T-Negativität und von QRS-Deformation, ebenso ein signifikant häufigeres Vorkommen von Rudimentärfarkten. Dabei konnten die Autoren keinen Unterschied zwischen einer innerhalb 3 Stunden und einer innerhalb 12 Stunden behandelten Gruppe feststellen.

Komplikationen unter thrombolytischer Therapie kann man unterteilen in medikamentenspezifische und in solche, die in einem gewissen Prozentsatz zum Krankheitsbild gehören. Die medikamentenspezifischen Komplikationen treten in der Regel unter der Behandlung oder kurz danach auf. Dazu gehören Blutungen und Allergien. Weil sie vom Krankheitsbild weitgehend unabhängig sind, sollen sie im Zusammenhang besprochen werden. Zur zweiten Gruppe gehören alle anderen Komplikationen, die im gesamten Verlauf der Erkrankung und zu einem gewissen Prozentsatz immer auftreten. Ob sie echte Komplikationen darstellen, d.h. ob sie unter thrombolytischer Therapie häufiger vorkommen als unter anderer Behandlung, läßt sich nur durch statistische Vergleiche feststellen. In diese Gruppe gehören z.B. thromboembolische Komplikationen und Reinfarkte. Nach Untersuchungen von SCHMUTZLER et al. (165) treten Thromboembolien und Reinfarkte unter Streptokinasebehandlung eher seltener auf als bei alleiniger Antikoagulantientherapie,

ohne daß aber ein signifikanter Unterschied bestünde.

Im vorliegenden Beobachtungsgut traten 3 (9%) thrombo-embolische Komplikationen bei Patienten mit Herzinfarkt auf. SCHMUTZLER et al. (165) kommen auf Zahlen von 5,4% bei Streptokinasebehandlung und von 7,3% bei Antikoagulantientherapie. HAAN u. TILSNER (49) geben in einer Sammelstatistik mit mehr als 6000 Patienten 8% Thromboembolien bei Antikoagulantien- und 22,9% ohne Antikoagulantientherapie an. Die Komplikationsrate von 9% Thromboembolien im vorliegenden Krankengut entspricht der im Schrifttum beschriebenen Komplikationshäufigkeit bei Thrombolyse - oder Antikoagulantientherapie und ist deutlich niedriger als bei herkömmlicher Behandlung des Herzinfarktes.

Während des stationären Aufenthaltes traten in unserem Material außerdem 5 Reinfarkte (14%) auf. Dies deckt sich mit einer Sammelstatistik der Weltliteratur von HAAN u. TILSNER (49), die Zahlen von 15,2% bei Antikoagulantien- und von 32,5% ohne Antikoagulantienbehandlung nennt. Eigene Ergebnisse o.g. Autoren liegen bei 9,9% bzw. 34,6%. SCHMUTZLER et al. (165) finden 5,1% Reinfarkte unter Streptokinase- und 8,4% unter Antikoagulantienbehandlung.

Vergleicht man in der Literatur die thrombolytische Therapie mit anderen Behandlungsverfahren, so ist die Häufigkeit von thromboembolischen Komplikationen und Rein-

farkten eher niedriger, entspricht aber annähernd der reinen Antikoagulantientherapie. Im vorliegenden Beobachtungsgut traten diese Komplikationen alle zwischen dem 7. und 28. Tag nach beendeter Lyse auf, zu einem Zeitpunkt also, wo keine therapeutische fibrinolytische Aktivität mehr zu erwarten war, die Wirkung der Antikoagulantien aber voll zum Tragen kam. Weniger Komplikationen in diesem Zeitraum hat man sicher in erster Linie einer scharf eingestellten Antikoagulantientherapie zu verdanken.

4. Schock verschiedener Genese (ohne Herzinfarkt und Lungenembolie)

Das Syndrom Schock muß nach LASCH (94) "heutzutage weniger von der Hämodynamik des Herzens und der großen Gefäße als von der peripheren Strombahn und den Beziehungen des Kreislaufes zum Stoffwechsel her verstanden werden". Nach LASCH geht jede Form von Schock mit einer initialen Hyperkoagulabilität einher. In dieser 1. Phase findet man u.a. einen Thrombozytenabfall und Aktivierung der Faktoren V und VIII. Auf diese Phase kann eine zweite, die der Hypokoagulabilität, folgen. Sie entsteht durch generalisierten Verbrauch der Faktoren II, V, VIII, I, XIII (LASCH, 94). Dieser Zustand wird von LASCH (94) als Verbrauchskoagulopathie bezeichnet,

von HARDAWAY (51) als disseminierte intravasculäre Koagulation (DIC). Im Rahmen dieser generalisierten intravasculären Gerinnung kommt es zu Mikrozirkulationsstörungen. Eine Störung von Fibrinstoffwechsel und Plättchenumsatz führt also zu einer Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen "latenter Gerinnung" (LASCH, 94, 95) und latenter Fibrinolyse und spielt in der Entstehung der Mikrozirkulationsstörung eine wesentliche Rolle.

Experimentelle Untersuchungen HARDAWAYS (50, 51) zeigten bei Schock fibrin-, thrombozyten-, erythrozyten- und leukozytenhaltige Mikrothromben in den Kapillaren von Leber, Niere, Herz, Pankreas und Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes. SANDRITTER u. LASCH (94, 152) fanden bei septischem Schock in 70%, bei hämorrhagischem Schock in 50% der Fälle Fibrinablagerungen in der terminalen Strombahn von Niere, Gehirn, Milz und Leber. Dieses pathologisch-anatomische Substrat bildet den Angriffspunkt einer thrombolytischen Behandlung des Schocks.

An Hunden fand HARDAWAY (51) bei hämorrhagischem Schock eine Senkung der Letalität von rund 75% auf 28% mit Heparin- und auf 21% mit Fibrinolysinbehandlung. Dabei war Heparin nur prophylaktisch wirksam, Fibrinolysin dagegen auch posthämorrhagisch. LASCH et al. (91) sahen bei Katzen mit hämorrhagischem Schock eine höhere Überlebensrate und eine erhöhte Ansprechbarkeit der

Gefäße auf Arterenol, wenn die Tiere vor der Retransfusion Fibrinolyse erhielten.

Bei 5 von 6 Patienten mit Verbrauchskoagulopathie sahen HARTERT u. LASCH (52) einen guten Effekt der Thrombolyse. Auch beim Menschen war eine vergleichsweise geringere Dosis Arterenol nötig, um den Blutdruck auf ausreichende Werte anzuheben (LASCH et al., 92). 5 von 10 Patienten mit protrahiert verlaufendem Schock verschiedener Genese zeigten bei Fibrinolysinbehandlung eine erhebliche Besserung ihrer Kreislaufsituation (LASCH et al., 92). LASCH (94) konnte rund 20% seiner Patienten mit hämorrhagischem, kardiogenem und endotoxischem Schock, bei denen die sonstigen therapeutischen Maßnahmen versagten, erfolgreich behandeln. SCHIMPF et al. (161) beschreiben eine überraschend schnelle Besserung eines therapieresistenten Kontrastmittelschocks nach Streptokinasebehandlung.

Im vorliegenden Beobachtungsgut besserte sich bei 4 von 15 Patienten vorübergehend das klinische Bild, was sich u.a. in Blutdruckanstieg und in vermehrter Harnausscheidung auswirkte. Trotzdem verstarben alle 15 Patienten. Die Ursache für diese hohe Letalitätsquote muß in der Schwere der Grundkrankheit gesehen werden. Aus guten Gründen kann angenommen werden, daß bei 10 von diesen 15 Patienten die Thrombolyse als "ultima ratio" im präfinalen Stadium eingesetzt wurde.

Sicher wird nicht jede Schockform auf die thrombolytische Therapie gleich gut ansprechen. Am aussichtsreichsten ist nach LASCH et al. (92) die Behandlung von Krankheitsbildern, bei denen frühzeitig Fibrinthromben in der Peripherie auftreten, wie bei Sanarelli-Schwartzman-Phänomen, Fettembolie und schweren Hämolysen. Im vorliegenden Erfahrungsgut war im Vergleich zu anderen Formen des Schocks die Behandlung des kardiogenen Schocks am erfolgreichsten.

Um vergleichbare Ergebnisse von den einzelnen zum Schock führenden Krankheitsbildern zu erhalten, müßte die Schwere des Schocks durch meßbare Werte, u.a. durch einen ausführlichen Gerinnungsstatus definiert werden. Experimentelle und klinische Ergebnisse (50, 51, 91, 92, 94) machen aber deutlich, daß mit der fibrinolytischen Therapie ein neuer, sich klar an der Pathophysiologie orientierender Weg zur Behandlung des Schocks gefunden wurde.

5. Akute Lungenembolie

Auf die Schwierigkeit der Diagnose "Lungenembolie" weist CLIFFTON (16) hin. In einer Literaturzusammenstellung zeigt er auf, daß nur bei 7 - 10% der Verstorbenen die Lungenembolie klinisch diagnostiziert worden war. Nach ENGKE et al. (26) wurde bei 605 bioptisch gesicherten großen Lungenembolien die klinische Diagnose in rund 50% der Fälle gestellt. Diese Zahlen weisen auf die erhebliche Unsicherheit hin, die in Diagnostik und folglich auch in objektiver Erfolgsbeurteilung der Lungenembolie besteht.

Die Darstellung der Lungengefäße gibt zuverlässige Auskunft über Vorhandensein und Lokalisation eines Embolus. Ihre Aussagekraft bezüglich der Größenänderung dieses Embolus scheint nach GENTON u. WOLF (34) aber begrenzt. So schildern die Autoren die 40%ige Lyse eines Embolus, die sich in keiner Weise im pulmangiographischen Bild ausdrückte. Auch wird man häufig die Gefäßdarstellung dem Patienten nicht zumuten können (SCHMUTZLER u. KOLLER, 163). So bildeten klinische Kriterien, wie Beseitigung von Schock, Schmerz, Atemnot (HAAN u. TILSNER, 48) und Normalisierung von röntgenologischen und elektrokardiographischen Befunden (CLIFFTON, 16; HIEMEYER, 69; SCHMUTZLER u. KOLLER, 163) die Grundlage von Verlaufs- und Erfolgsbeurteilung des vorliegenden Erfahrungsgutes.

In unserem Beobachtungsgut befanden sich 4 von 11 Patienten mit Lungenembolie zusätzlich in einem Schockzustand. Mit der Ausnahme eines Patienten, der kurz nach Infusionsbeginn starb, zeigte sich bei 10 eine rasche Besserung des klinischen Bildes einschließlich des Schockzustandes. Bei 3 Patienten mit Schock war diese Besserung allerdings nur vorübergehend.

Eine auffallend rasche Besserung sahen auch HIEMEYER (69), HAAN u. TILSNER (48) und SCHNIDER (169). Ein schnelles Nachlassen der subjektiven Beschwerden beschreiben MÜLLER (119) und KAHN et al. (83). TOW et al. (184) sahen bei 7 von 13 mit Urokinase behandelten Patienten innerhalb von 24 Stunden eine eindrucksvolle Besserung. Wie die Lungenszintigraphie zeigte, hatten sich die Bereiche mit verminderter Radioaktivität mindestens zu 50% wieder normalisiert. Im Vergleich dazu waren bei 69 mit Antikoagulantien behandelten Patienten die ersten Zeichen einer geringgradigen Besserung entsprechend der Infarktausdehnung erst nach 4, 6 bzw. 8 Tagen festzustellen.

Weil die klinische Erfolgsbeurteilung der Lungenembolie recht ungenau ist, sind gerade auf diesem Indikationsgebiet angiographische Untersuchungen wertvoll. So fanden HIRSH et al. (72) bei 18 Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Streptokinasebehandlung eine deutliche Normalisierung des angiographischen Bildes. SASAHARA et al. (154) behandelten 8 Patienten mit Urokinase. Der

Zustand von 5 war nach 24 Stunden wesentlich verbessert. Die Größe der Befundänderung wurde am ehesten durch lungenszintigraphische, am wenigsten durch angiographische Untersuchungen ausgedrückt. Abgesehen von praktischen Schwierigkeiten wäre die Lungenszintigraphie für Verlaufskontrollen geeignet, die Pulmangiographie, um Diagnose, Lokalisation und völliges Verschwinden des Embolus festzustellen. GENTON et al.

(35) sahen bei 13 mit Urokinase behandelten Patienten innerhalb von 8 Stunden nur dann eine angiographisch sichtbare Besserung, wenn sich die Symptomatik der Lungenembolie akut - d.h. das gesamte Beschwerdebild innerhalb 14 Tagen und die Hauptverschlechterung innerhalb 24 Stunden - entwickelt hatte. Klinische Besserung trat auch bei älterem Geschehen ein. Mehr als 6 Wochen alte Lungenembolien dagegen waren mit Urokinase therapeutisch nicht mehr zu beeinflussen.

Wenn im Einzelfall eine Spontanlyse auch nicht auszuschliessen ist, - SAUTTER et al. (156) weisen auf 2 Patienten mit massiver Lungenembolie hin, deren Emboli nach 25 und 128 Tagen angiographisch nicht mehr nachzuweisen waren - so scheint sie doch recht spät einzutreten und sicher seltener zu sein als bei therapeutisch gesteigerter Fibrinolyse. GENTON u. WOLF (34) konnten das experimentell belegen. Mit Urokinase lysierten die Autoren eine Woche alte Emboli der Lunge in 95%, zwei Wochen alte in 72% der Fälle. Eine Spontanlyse der 1 - 2 Wochen

alten Emboli war mit 23% deutlich seltener.

Die Mehrzahl der Autoren beobachtete unter der Lyse-therapie eine überraschend schnelle Besserung der klinischen Symptomatik (35, 69, 72, 83, 119, 159) und zwar nach einem Zeitraum, der zur Lyse des obturierenden Embolus viel zu kurz sein mußte. Ursache dieser raschen Beeinflussung mag einerseits die Lyse von begleitenden Mikroembolien sein, andererseits eine verbesserte Mikrozirkulation in der vom Schock beeinträchtigten Kreislaufperipherie (LASCH, 98). So hat die thrombolytische Behandlung der Lungenembolie mehrfachen Sinn: Verbesserung der Mikrozirkulation und damit gleichzeitig Beeinflussung des Schockzustandes, Lyse der kleinen Begleitembolien, Auflösung des großen obturierenden Embolus und Beseitigung der ursächlichen Venenthrombose.

Zahlreiche experimentelle und klinische Ergebnisse (16, 34, 35, 48, 71, 72, 154, 184) zeigten eine günstige Beeinflussung der Lungenembolie durch die Thrombolyse. Die bisherigen Ergebnisse erlauben aber noch keine kritische Bewertung der thrombolytischen Therapie. Weil die Prognose der Lungenembolie weitgehend vom Embolisierungsgrad abhängt und die Spontanprognose der individuellen Lungenembolie stark variiert, sind ein großes Erfahrungsgut und objektive Methodik nötig, um zu aussagekräftigen Ergebnissen zu gelangen.

6. Übrige Indikationen

6.1 Verschuß von Zerebralarterien

Eine Sonderstellung im Rahmen arterieller Gefäßverschlüsse nimmt der Zerebralarterienverschuß ein. Das ischämische Hirngewebe reagiert empfindlicher und folgenschwerer als andere Gewebsbezirke. Sinnvoll ist die Auflösung eines thromboembolischen Verschlusses nur dann, solange die Hirnläsion nicht irreversibel ist (SCHMUTZLER u. KOLLER, 163; PFEIFFER, 134). Deshalb steht der Thrombolyse nur eine sehr begrenzte Zeit zur Verfügung. Bei einer völligen Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr wären dies nur Minuten. In der Regel werden aber nicht alle Gefäße verschlossen sein. Wenn dann über ein Kollateralsystem ein Restkreislauf mit einer Sauerstoffzufuhr von mindestens 15% des Normalumsatzes (SCHEID, 157) - was dem Erhaltungsumsatz entspricht - gewährleistet ist, kann die Zeitspanne bis zum Einsetzen der Thrombolyse größer sein.

Nach SCHMUTZLER u. KOLLER (163) sollte der Verschuß nicht älter als 6 Stunden sein, sofern nicht sehr gute Kollateralen vorhanden sind. Um den thromboembolischen Verschuß und eine ausreichende Kollateralenbildung zu sichern, fordern die Autoren als diagnostische Voraussetzung ein Karotisangiogramm. Durch eine

Lumbalpunktion sollte eine Subarachnoidalblutung ausgeschlossen sein.

Diese diagnostischen Bedingungen waren im vorliegenden Beobachtungsgut nicht erfüllt. In 4 Fällen, bei denen ein Mitralvitium bestanden hatte, wurde die Diagnose klinisch gestellt.

Der Verlauf war bei 3 der 5 Patienten ausgesprochen komplikationsreich. Bei 2 Patienten kam es zu multipler arterieller Embolisierung, bei einem davon zusätzlich im venösen System mit tödlicher Lungenembolie. Die Sektion des dritten Patienten, bei dem das akute Ereignis 3 Tage zurücklag, zeigte eine ausgedehnte Hirnmassenblutung. In diesem Fall dürfte durch die lange Verschlußdauer eine größere Infarktnekrose entstanden sein, in die es dann hineingeblutet hat. Für einen großen Infarktbezirk bzw. ein ausgedehntes begleitendes Hirnödem spricht auch die Bewußtlosigkeit, die bei Therapiebeginn bestanden hatte.

4 der 5 Patienten starben. Die hohe Letalitätsquote und der komplikationsreiche Verlauf im vorliegenden Erfahrungsgut unterstreichen, daß die Thrombolyse des Zerebralarterienverschlusses hohe Risiken in sich birgt und einer strengen Indikationsstellung bedarf. Wenngleich über Erfolge in Einzelfällen berichtet wurde (BOUSCHERY, 10; SCHMUTZLER u. KOLLER, 163), muß diese Indikation heute aus dem allgemein zu empfehlenden Katalog der Thrombolyseindikationen gestrichen werden.

6.2 Zentralvenenverschluß

Die Pathogenese des Zentralvenenverschlusses ist umstritten. Neben einem thrombotischen muß ein Verschluß durch Endothelschwellung in Betracht gezogen werden (SCHMUTZLER u. KOLLER, 163). Die thrombolytische Therapie der Netzhautvenenverschlüsse bietet den großen Vorteil, daß ihr Verlauf direkt gesehen und photographisch dokumentiert werden kann. Trotzdem wurden bisher nur vereinzelt Arbeiten mit geringer Patientenzahl veröffentlicht. Mitteilungen über erfolgreiche Thrombolyse (MARX, 108; SCHMUTZLER u. KOLLER, 163) stehen solchen über erfolglose (KAHN et al., 83) und solchen mit Teilerfolgen gegenüber (HIEMEYER, 69).

Im Rahmen des vorliegenden Beobachtungsgutes wurde 1 Patient mit über 30 Tage altem (!) Zentralvenenverschluß thrombolytisch behandelt. Die Therapie blieb ohne Erfolg, was beim Alter des Verschlusses keineswegs verwundert.

DOLENEK et al. (21) konnten bei 7 von 11 (64%) Netzhautvenenverschlüssen durch die SK-Behandlung eine Besserung erzielen. Darunter verstanden die Autoren eine Zunahme der Sehschärfe um mindestens 2 Sehzeichen oder das Verschwinden der Netzhautblutungen. Im Vergleich zu 54 mit oralen Antikoagulantien (42% gebessert) bzw. mit Jod, Rutin und Miotica (25% gebessert) behandelten Patienten waren die Ergebnisse der Thrombolyse deutlich

günstiger. Die uneinheitliche Pathogenese erklärt einen Teil der Mißerfolge.

Wenn bisher auch nur wenig und zum Teil widersprüchliche Erfahrungen über die Thrombolyse von Zentralvenenverschlüssen gesammelt wurden, so erscheint doch - besonders in Anbetracht der schlechten Spontanprognose (SCHMUTZLER u. KOLLER, 1963) - der Versuch einer thrombolytischen Behandlung lohnend insbesondere in den ersten Tagen.

6.3 Priapismus

Beim Priapismus können nach BOEMINGHAUS (zit. bei MARK et al., 1963) 2 Hauptformen unterschieden werden:

1. Priapismus infolge primärer lokaler Zirkulationsstörungen (Thrombosen, Entzündungen, Tumoren und Traumen der Schwellkörper).
2. Priapismus infolge neurofunktioneller Störungen (idiopathische Form) mit potentiellen sekundären lokalen Zirkulationsstörungen ("Corpus-cavernosus-Thrombose").

Trotz der vielgestaltigen Ätiologie scheint Thrombosierung im Bereich der Schwellkörper und deren Abflußgebiete ein wesentlicher pathogenetischer Faktor zu sein (SCHMUTZLER u. KOLLER, 1963; RUTISHAUSER u. SCHMUTZLER, 1968). Aber auch bei einer länger als 10 - 13 Stunden anhaltenden Dauererektion muß keinesfalls eine Thrombose der Corpora cavernosa vorliegen

(MARX et al., 113). Entsprechend dem Anteil der Thrombose am pathogenetischen Geschehen läßt sich durch die Thrombolyse ein Erfolg erhoffen.

MARX et al. (113) schlagen vor, die Schwellkörper möglichst früh zu punktieren und entsprechend dem Punktionsergebnis therapeutisch vorzugehen. Bei noch flüssigem und gerinnbarem Corpus-cavernosum-Blut und bei erst zwei Tage bestehendem Priapismus empfehlen sie eine intravenöse Heparinbehandlung mit anschließender Antikoagulantienlangzeittherapie. Bei totaler oder partieller Thrombose der Schwellkörper injizieren MARX et al. 125.000 IE SK in 1 ml NaCl-Lösung in jedes Corpus cavernosum und führen gleichzeitig eine allgemeine intravenöse SK-Behandlung durch. Fünf von sechs Patienten mit idiopathischem Priapismus behandelten die Autoren mit SK. Von diesen 5 Patienten erlangte der zum frühesten Zeitpunkt, nach 53 Stunden, behandelte wieder die volle Potentia coeundi. Ein Patient zeigte unvollständige Erektionen, zwei Patienten waren zu keinerlei Erektion mehr fähig. Das funktionelle Ergebnis konnte bei einem Patienten nicht beurteilt werden, weil neben der Impotentia coeundi gleichzeitig die Libido fehlte. Diese vier Patienten wurden innerhalb 6 und 13 Tagen behandelt. Unter der SK-Behandlung wurden sie rasch schmerzfrei und der Penis pendabel. Um die Impotentia coeundi zu vermeiden, erscheint eine frühzeitige Behandlung er-

forderlich (MARX et al., 113).

Im vorliegenden Beobachtungsgut findet sich nur ein Patient mit Priapismus, der an einer akuten Leukämie litt. Das Ergebnis der Thrombolyse kann nicht beurteilt werden, weil der Patient innerhalb 24 Stunden starb.

Der Priapismus bleibt eine therapeutische Crux ersten Ranges (zit. n. SCHMUTZLER u. KOLLER, 163). Das poly-ätiologische Geschehen läßt keine übertriebenen Erwartungen zu (RUTISHAUSER u. SCHMUTZLER, 148). Eine frühzeitige thrombolytische Behandlung bietet Aussicht auf Erfolg und sollte deshalb angestrebt werden (RUTISHAUSER u. SCHMUTZLER, 148; MARX et al., 113).

B. TID-Werte

Die Titrierte Initialdosis (TID) steht in Beziehung zum Antistreptokinasetiter. Zwar resultiert aus der Umrechnung auf die individuelle Gesamtblutmenge eine Ungenauigkeit, aber dieser Fehlerquelle sind alle Patienten gleichermaßen ausgesetzt. So darf man in der TID ein Maß für den Antistreptokinasetiter sehen.

Die Streptokinaseantikörper sind Immunantikörper, die auf Kontakt mit dem Antigen Streptokinase hin gebildet werden. Dieser Kontakt kann durch Streptokokkeninfekte oder frühere Streptokinasebehandlungen zustande kommen (GROSS, 44). Die vorliegenden TID-Werte wurden alle bei Patienten bestimmt, die noch nicht mit SK behandelt worden waren. TID-Bestimmungen, denen eine Thrombolyse vorausgegangen war, wurden nicht verwertet. Für die unterschiedlichen TID-Werte muß also der Kontakt mit Streptokokken verantwortlich gemacht werden. Beim Antistreptolysintiter ist demzufolge eine Altersabhängigkeit bekannt (STURM et al., 179).

Die einzelnen Indikationsgebiete unterschieden sich in der Höhe ihrer durchschnittlichen TID-Werte. Am höchsten waren diese bei den Herzinfarktpatienten. Eine deutliche Differenz, die mit $p < 0,01$ hochsignifikant war, ergab sich zwischen den Werten der Herzinfarktpatienten und denen der sog. venösen Krankheitsbilder,

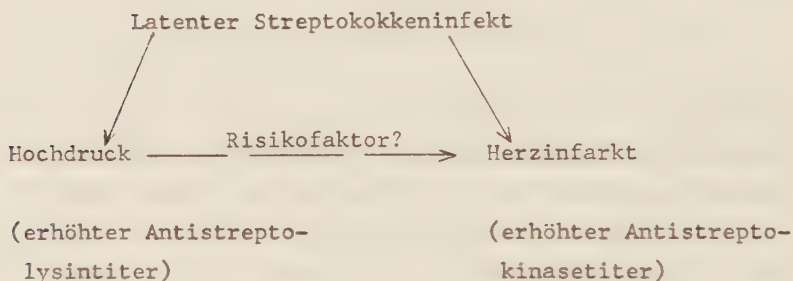
nämlich der Venenthrombosen und Lungenembolien. Es ergibt sich die Frage, ob dieser Unterschied an der Verschiedenheit der Krankheitsbilder oder am höheren Alter der Herzinfarktkranken liegt.

Das Durchschnittsalter der Herzinfarktpatienten mit einer mittleren TID von 239.000 IE betrug 57,1 Jahre, das der Patienten mit Venenthrombose und Lungenembolie 50,1 Jahre bei einer mittleren TID von 54.000 IE. Es ist unwahrscheinlich, daß durch eine 7jährige Altersdifferenz eine im Durchschnitt 185.000 IE höhere TID zustande kommt. In unserem Material findet sich eine Altersabhängigkeit der TID-Werte, die aber nicht sehr ausgeprägt ist und keine statistische Signifikanz aufweist. Sie verläuft nicht linear, sondern zeigt einen Gipfel in der Altersgruppe von 50 bis 60 Jahren. So muß man annehmen, daß die TID mit dem jeweiligen Krankheitsbild in Zusammenhang steht.

Die hohen TID-Werte der Herzinfarktpatienten legen die Frage nahe, ob - möglicherweise latente - Streptokokkeninfekte in der Pathogenese des Herzinfarktes von Bedeutung sind. STURM et al. (179) diskutieren die mögliche Bedeutung von rezidivierenden Streptokokkeninfekten in der Pathogenese der essentiellen Hypertonie aufgrund von erhöhten Antistreptolysintitern.

Die bislang durch den Begriff "Risikofaktor" als kausal beschriebene Beziehung zwischen Hochdruck und Herz-

infarkt ließe sich demnach auch anders formulieren. Wenn diese Zusammenhänge auch rein spekulativ und noch keineswegs ernsthaft diskutiert werden können, scheinen sie doch reizvoll und sollen deshalb erwähnt werden.



Hochdruck wäre demnach weniger ein Faktor, der zum Herzinfarkt führt, sondern die beiden Erkrankungen Hochdruck und Herzinfarkt wären eher als Folge einer gemeinsamen Ursache, nämlich eines Streptokokkeninfektes anzusehen. In diese Vorstellung würde passen, daß erhöhte Antistreptolysintiter auch bei hohem Cholesterinspiegel, einem weiteren Risikofaktor des Herzinfarktes, gefunden werden (SCHEIFFARTH u. BERG, 158; SCHEIFFARTH et al., 159). Das Spekulative dieser Hypothese braucht nicht nochmals betont zu werden.

Denkbar wäre nicht nur die angedeutete kausale, sondern auch eine konsekutive Beziehung zwischen Streptokokkeninfekt und Herzinfarkt. Das hieße, daß Herzinfarktpatienten evt. infolge einer übergeordneten Störung zu einer gesteigerten Antikörperproduktion auf Streptokokkenantigen hin neigten. So berichteten SCHEIFARTH et al. (159) über eine unterschiedliche Antikörperbildung auf Streptolysin O nach Streptokokkeninfektionen.

Erstaunlicherweise zeigten die Patienten mit akutem Gliedmaßenarterienverschluß keine besonders hohe TID, die zumindest bei Patienten mit postreumatischen Vitiën am ehesten zu erwarten war. Interessant zu wissen wäre das Verhalten des Antistreptokinasetiters bei Gesunden, seine Geschlechts- und Altersabhängigkeit, sein Verlauf bei verschiedenen Krankheitsbildern und seine Beziehung zum Antistreptolysintiter. Im vorliegenden Erfahrungsgut waren Geschlechts- und Altersunterschiede zu gering, um statistisch signifikant zu sein.

Der Durchschnitt von 136.000 IE aller TID-Werte und die TID-Verteilung lassen eine "blinde" SK-Dosierung ohne vorherige TID-Bestimmung sinnvoll erscheinen: Bei einer Initialdosis von 250.000 IE SK würde der Antikörpertiter von 84% der Patienten überspielt und eine effektive Fibrinolysesteigerung induziert.

D. Komplikationen

Vor 1960 beobachteten GROSS et al. (42) bei 15% der Streptokinaseinfusionen Unverträglichkeitserscheinungen wie Kopf-, Gelenk-, Gliederschmerzen, Übelkeit und Blutdruckabfall. Nach 1960 sank die Unverträglichkeitsrate auf 3%. Die früher festgestellten Beschwerden traten kaum mehr auf, meist kam es nur zu kurzzeitigem Temperaturanstieg evt. mit Schüttelfrost. Diese Entwicklung spiegelt den zunehmenden Reinheitsgrad wider, den die SK-Präparate nunmehr erreicht haben. In den letzten Jahren werden im wesentlichen 3 Komplikationsformen beschrieben: Allergien, Blutungen und Thromboembolien.

Im Kapitel Herzinfarkt wurden 2 Arten von Komplikationen unterschieden. Zum einen die sog. medikamentenspezifischen Komplikationen, die während oder kurz nach der Lyse auftreten, wie Allergien und Blutungen. Zum anderen die unspezifischen Komplikationen, die während des ganzen Verlaufs der Erkrankung und bei einer bestimmten Anzahl von Patienten auch ohne Therapie auftreten, wie das bei Thromboembolien der Fall ist. Von der spontanen Embolisierungsrate lassen sich Thromboembolien als Folge der lytischen Therapie nur durch breit angelegte statistische Vergleiche unterscheiden. Im Einzelfall ist eine durch die Lyse begünstigte Ablösung von Emboli durchaus denkbar, im weiteren Therapieverlauf ist eine Auflösung

auch dieser Emboli möglich (LASCH u. HEINRICH, 96). Die hier aufgeführten thromboembolischen Komplikationen sind also nicht von vornherein als Lysefolge anzusehen. Ihre Darstellung soll vielmehr dazu beitragen, eine Grundlage für spätere Vergleiche zu schaffen.

Allergisch mit einem kurzen Fieberanstieg reagierten im vorliegenden Beobachtungsgut nur 2% der Patienten. Dieses seltene Vorkommen von Allergien hat seinen Grund im hohen Reinheitsgrad der verwendeten Streptokinase. Einige Autoren beobachten häufiger allergische Komplikationen, einige nennen keine Zahl, was sich zum Teil mit der Harmlosigkeit der Erscheinungen erklären läßt (Tab. 36).

Zu Blutungen während der Lyse kam es bei 4% unserer Patienten. Abgesehen von einer Hirnmassenblutung mit tödlichem Ausgang waren die Blutungskomplikationen der übrigen 3 Patienten keineswegs lebensbedrohlich. Es handelte sich um eine Hämaturie, ein postoperativ auftretendes Bauchdeckenhämatom und eine Darmblutung eines Patienten mit Colitis ulcerosa, die in geringerem Ausmaß schon vorher bestanden hatte. GENTON u. WOLF (35), HIRSH et al. (72), HIEMEYER (69), RICHTER et al. (145) beschreiben häufiger Blutungen (Tab. 36). Dabei handelte es sich meistens nur um ein geringfügiges Sickern aus Stichkanälen von Injektionen. Immerhin verliefen 7 (12%) der aus dem Schrifttum angeführten 60 Blutungskomplikationen tödlich (Tab. 36). Darunter waren 5 zerebrale Blutungen, eine

Blutung aus einem Sigmakarzinom und eine aus der Punktionsstelle nach Angiographie. Die häufigste Ursache für den tödlichen Ausgang einer Blutungskomplikation ist somit die zerebrale Blutung.

Thromboembolien während der Lyse fanden sich in der vorliegenden Untersuchung in 5 Fällen, 4 davon waren tödlich. Das entspricht den Angaben anderer Autoren mit den Ausnahmen von SCHMUTZLER (166) und HIEMEYER (69), die beim akuten Gliedmaßenarterienverschluß eine höhere thromboembolische Komplikationsrate feststellten (Tab. 36). Ein direkter Vergleich ist hier nicht möglich, weil Zahl der Thromboembolien und Krankheitsbild eng zusammenhängen. Auch im vorliegenden Erfahrungsgut waren thromboembolische Komplikationen beim akuten GAV relativ häufiger. Mit 18% entsprechen die Zahlen denjenigen von SCHMUTZLER (166) und HIEMEYER (69):

Vergleicht man die einzelnen Indikationen, so fand sich die höchste Komplikationsrate bei der Lyse des Zerebralarterienverschlusses. Die bisher nur in geringer Zahl veröffentlichten Ergebnisse erlauben aber noch keinen aussagekräftigen Vergleich.

Vom 2. Tag an nach Lyseende treten allergische Reaktionen nicht mehr und Blutungen nur noch selten auf. Die Zahl der dann noch vorkommenden Thromboembolien hängt im wesentlichen von der Grundkrankheit und einer ausreichenden Antikoagulation ab.

Tab. 36 Literaturzusammenstellung der Komplikationshäufigkeit unter thrombolytischer Behandlung. In Klammern steht die Zahl der Verstorbenen.

	Pat. zahl	Allergien	Blutungen	Thrombo- embolien	Summe	Medika- ment
akuter GAV						
MARX 1965 (111)	105	Fieber	5			SK
GROSS et al. 1960 (42)	102	Fieber	2		3%Inf.	SK
SCHMUTZLER 1968 (166)	31			5	16%	SK
Lungenembolie						
GORMSEN u. LAURSEN 1967 (39)	14		3(1)		21%	SK
SCHMUTZLER 1968 (166)	35			2	5,7%	SK
Sammelstatistik (166) (SCHMUTZLER)	175			7(2)	4%	SK
Myokardinfarkt						
SCHMUTZLER et al. 1966 (165)	297	2	9		3,7%	SK
RICHTER et al. 1962 (145)	52	1	11(1)		23%	FL
BOYLES 1965 (11)	23	1			4%	FL
Lungenembolie						
HIRSH et al. 1968 (72)	18	10	8			SK
GENTON u. WOLF 1968 (35)	13		7		54%	UK
TOW et al. 1967 (184)	13	3	3	1	54%	UK
Gemischte Indikationen						
HIEMEYER 1967 (69)	115		8(4)	9(4)	14,8%	SK
HAAN u. TILSNER 1965 (48)	30		1		3,3%	SK
SCHNIDER 1964 (169)	19		3	1	21%	SK
Univ.Klinik Gießen 1965/1966	100	2	4(1)	5(4)	11%	SK u. FL

V. Zusammenfassung

In der Zeit vom 5. Mai 1965 bis 14. Dezember 1966 wurden insgesamt 100 Patienten unter Kontrolle der Medizinischen Klinik der Universität Gießen thrombolytisch behandelt. Da es das Ziel der Arbeit war, alle im betreffenden Zeitraum fibrinolytisch behandelten Patienten ohne Selektion retrospektiv zu erfassen, sind statistisch gesicherte Aussagen nur begrenzt möglich. Ein Vergleichskollektiv nicht thrombolytisch Behandelte liegt für die einzelnen Indikationen nicht vor, so daß die Effektivität dieser Therapie nicht beurteilt werden kann.

Die thrombolytische Therapie erstreckte sich auf folgende Indikationen:

Akuter Gliedmaßenarterienverschluß, Venenthrombose, Herzinfarkt, Schock, Lungenembolie, Zerebralarterienverschluß, Priapismus und Zentralvenenthrombose.

Die Wirksamkeit der thrombolytischen Behandlung wurde deutlich bei 17 akuten Gliedmaßenarterienverschlüssen, die sich in 75% der Fälle besserten, und bei 12 Venenthrombosen, deren Erscheinungen sich in 90% der Fälle weitgehend zurückbildeten. Die venösen Verschlüsse ließen sich noch nach 10 Tagen günstig beeinflussen; einschränkend ist zu bemerken, daß der Beweis für eine Lyse dieser Thromben nicht geführt werden konnte.

Von den 18 Patienten mit Herzinfarkt ohne Schock starben 3 (17%). Die Gesamtletalität aller 35 Herzinfarktkranken von 37% kann ebenfalls als günstig bezeichnet werden, weil sich 17 der 35 Patienten im kardiogenen Schock befanden. Die fibrinolytische Behandlung des kardiogenen Schocks infolge Herzinfarkt war erfolgreicher als bei anderer Genese des Schocks.

Schock und Allgemeinzustand von 10 der 11 Patienten mit Lungenembolie wurden durch die Thrombolyse rasch und günstig beeinflußt. Trotz dieser anfänglichen Besserung starben 3 der 10 Patienten im weiteren Verlauf, der nicht mehr mit der thrombolytischen Behandlung in Zusammenhang stand.

4 der 15 Patienten mit finalem Schock bei unterschiedlicher Grundkrankheit (außer Herzinfarkt und Lungenembolie) zeigten eine vorübergehende Besserung. Keiner dieser Kranken überlebte.

Die Lyse von 5 Zerebralarterienverschlüssen, einer Zentralvenenthrombose und eines Priapismus erwies sich als wenig erfolgreich.

Insgesamt kam es bei 10% der Patienten zu Komplikationen. 2 Kranke mit überdurchschnittlich hoher TID reagierten mit kurzdauerndem Fieberanstieg, bei 4 traten Blutungen und bei 5 Patienten Thromboembolien auf. Darunter war ein Patient, bei dem es zur Thromboembolie und gleichzeitig zu einer Blutung kam. Tödlich mit 4 Thromboembolien und mit einer Hirnmassenblutung endete die Komplikation bei 5% der Patienten. Dabei erwies sich die Lyse von

Zerebralarterienverschlüssen als am risikoreichsten. Mit 3 tödlichen Komplikationen, 2 multiplen Embolisierungen und einer Hirnblutung, war sie mit der höchsten Komplikationsrate belastet. Zerebralarterienverschlüsse sollten nur nach strengster Indikationsstellung thrombolytisch behandelt werden.

Die TID als ein Maß für den Antistreptokinasetiter war bei den Patienten mit Herzinfarkt im Gegensatz zu denen mit Venenthrombose und Lungenembolie signifikant ($p < 0,01$) erhöht. Eine mögliche Bedeutung von latenten Streptokokkeninfekten in der Pathogenese des Herzinfarktes wird diskutiert.

Der Durchschnittswert aller TID-Bestimmungen von 136.000 IE und die TID-Verteilung - 34% der Patienten hatten eine TID von weniger als 250.000 IE - lassen eine schematische SK-Dosierung mit einer Initialdosis von 250.000 IE für sinnvoll erscheinen.

VI. Schrifttum

1. ALEXANDER, K., V. BUHL, D. HOLSTEN, H. POLIWODA, H.H. WAGNER: Fibrinolytische Therapie des chronischen Arterienverschlusses. Med. Klinik 51, 2067 (1968).
2. ALKJAERSIG, N., A.P. FLETCHER, S. SHERRY: The mechanism of clot dissolution by plasmin. J. clin. Invest. 38, 1086 (1959).
3. ALLISON, P.R., A.S. DUNNIL: Recanalisation of systemic arterial thrombi. J. cardiovasc. Surg. (Torino) 9, 383 (1968).
4. ALVAREZ, J.G.: Die Anwendung langdauernder Antikoagulationstherapie beim Herzinfarkt. Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch. 31, 325 (1965).
5. BAUMANN, G.: Gefahren bei der Streptokinasebehandlung von Herzinfarkten. Leserzuschr. Dtsch. med. Wschr. 94, 2296 (1969).
6. BINDER, M.J., H. SHUBIN: Shock due to myocardial infarction. In: Diagnosis and treatment of shock, S. 147 (Baltimore 1967).
7. BLUMGART, H.L., D.R. GILLIGAN, M.S. SCHLESINGER: Experimental studies on the effect of temporary occlusion of coronary arteries. Amer. Heart. J. 22, 374 (1941).
8. BOLLINGER, A.: Medikamentöse Therapie peripherer arterieller Durchblutungsstörungen. Dtsch. med. Wschr. 94, 2347 (1969).

9. BOTTKÉ, H.: Behandlung des bronchitischen Syndroms mit Streptokinase. Med. Klinik 60, 1398 (1965).
10. BOUSCHERY, R.: Fibrinolytische Behandlung der Hirn-embolie mit Streptokinase. Med. Welt 18, 2588 (1967).
11. BOYLES, P.W.: Improved long-term survival following myocardial infarction with fibrinolytic therapy. Angio-
logie 16, 346 (1965).
12. BRINKMAN, H.E.: Der Herzinfarkt in einem mittleren Krankenhaus. Dtsch. med. Wschr. 92, 23 (1967).
13. BROSS, W., W. KOZUSZEK, M. MASIÁK, J. KALEMBA: Die Behandlung akuter thromboembolischer Gefäßverschlüsse mit therapeutisch induzierter Fibrinolyse. Med. Klinik 62, 755 (1967).
14. BUCK, F.F., B.C.W. HUMMEL, E.C. De RENZO: Interaction of streptokinase and human plasminogen. J. biol. Chem. 243, 3648 (1968).
15. CHAZOW, E.I.: Plasmin und Streptokinase zur Behandlung des Myokardinfarkts. Z. ges. inn. Med. 20, 727 (1965).
16. CLIFFTON, E.E.: Treatment of pulmonary embolism with fibrinolytic agents. N.Y. Acad. Med. 43, 207 (1967).
17. DAHLSTRÖM, H.: Theorie und Praxis der Streptokinase-behandlung. Z. ges. inn. Med. 20, 709 (1965).
18. DEKHTIAR, A.L., A.S. SYNOVETS: Treatment of thrombo-obliterative diseases of vessels with fibrinolysin preparation in combination with anticoagulants. Klin. Med. (Mosk.) 45, 88 (1967).

19. DEUTSCH, E., I. MARSCHNER: Verhalten der Antiplas-
mine während der thrombolytischen Therapie. *Thrombos.
Diathes. haemorrh. Suppl.* 3 ad Vol. VII, 59 (1963).
20. DODD, H., F.B. COCKETT zit. bei SCHMUTZLER, R.:
Thrombolytic treatment of acute peripheral arterial
and venous occlusions. *Angiologica* 5, 119 (1968).
21. DOLENEK, A., J. BLATNÝ, P. NAVRÁTIL: Thrombolysis
in occlusion of the retinal veins. *Klin. Mbl. Augen-
heilk.* 153, 403 (1968).
22. DONNER, L., J. HOUSKOVÁ, J. TOBOLKAVÁ: Klinische
Erfahrung mit Plasmin und Streptokinase. *Z. ges. inn.
Med.* 20, 721 (1965).
23. DÖRING, H., R. LODDENKEMPER: Statistische Untersu-
chungen über den Herzinfarkt. *Z. Kreisl.-Forsch.* 51,
401 (1962).
24. EGLI, H.: Physiologische Grundlagen der Fibrinolyse.
Thrombos. Diathes. haemorrh. Suppl. 3 ad Vol VII, 5
(1963).
25. EHRINGER, H., M. FISCHER, K. LECHNER, E. MAYRHOFER:
Thrombolytische Therapie nicht akuter arterieller Ver-
schlüsse. *Dtsch. med. Wschr.* 95, 610 (1970).
26. ENCKE, A., F. LINDER, W. SCHMITZ, H. STORCH, M. TREDE,
F. SENFT: 605 tödliche Lungenembolien an der Heidelberger
Chirurgischen Universitätsklinik während der letzten 50
Jahre (1915 - 1964) mit einer Statistik erfolgreich durch-
geführter Trendelenburgscher Operationen. *Der Chirurg* 37,
145 (1966).

27. FIESCHI, C., I. BOZZAO: Transient embolic occlusion of the middle cerebral and internal carotid arteries in cerebral apoplexy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 32, 236 (1969).
28. FISCHER, E.J.: Über die fibrinolytische Therapie des Herzinfarktes. Dtsch. med. J. 19, 84 (1968).
29. FLETCHER, A.P., N. ALKJAERSIG, S. SHERRY: The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. I. Induction and effects. J. clin. Invest. 38, 1096 (1959).
30. FLETCHER, A.P., S. SHERRY, N. ALKJAERSIG, F.E. SMYRNIOTIS, S. JICK: The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. II. Clinical observations on patients with myocardial infarction and other thromboembolic disorders. J. clin. Invest. 38, 1111 (1959).
31. FRITZE, E., J. van de LOO, H. KOLLMEIER: Colloquium über Koronarthrombose und Myocardinfarkt. Dtsch. med. Wschr. 90, 933 (1965).
32. FRY, J.: Acute myocardial infarction. Schweiz. med. Wschr. 98, 1210 (1968).
33. FUJII, J., H.E. SCHÄFER: Statistische Untersuchung zur Thromboembolie. Med. Welt 18, 1436 (1967).
34. GENTON, E., P.S. WOLF: Experimental pulmonary embolism: Effects of urokinase therapy on organizing thrombi. J. Lab. clin. Med. 70, 311 (1967).
35. GENTON, E., P.S. WOLF: Urokinase therapy in pulmonary thromboembolism. Amer. Heart J. 76, 628 (1968).

36. GILLMANN, H., K. COLBERG: Untersuchungen über die Lebensphase nach überstandenen Herzinfarkt. Dtsch. med. Wschr. 94, 933 (1969).
37. GOOSSENS, N., A. WALCKER: Paper-fibrinolysis- a new quantitative photometric fibrinolysis method. Proc. IX. Congr. Intern. Soc. Haematol. Vol. II, 271 (1962).
38. GOOSSENS, N.: Über Fibrinolyseaktivierung in vitro und in vivo durch Nikotinsäure, Heparin und deren Mischungen. Med. Welt 18, 899 (1967).
39. GORMSEN, J., B. LAURSEN: Treatment of acute phlebotrombosis with streptase. Acta med. scand. 181, 373 (1967).
40. GOTTLÖB, R., G. BLÜMEL: Über den Nachweis der Plasminogenverarmung in retrahierten Vollblutgerinnseln und über deren Bedeutung für die Lysierbarkeit mit Streptokinase. Thrombos. Diathes. haemorrh. 14, 570 (1966).
41. GOTTLÖB, R., G. BLÜMEL: Der Einfluß der vier Thrombentalter auf die Lysierbarkeit mit Streptokinase. Med. Welt 19, 2627 (1968).
42. GROSS, R., G. KLOSS, K.H. MÜLLER: Ergebnisse der Behandlung thromboembolischer Erkrankungen mit Streptokinase. Dtsch. med. Wschr. 49, 2129 (1960).
43. GROSS, R., G. KLOSS: Klinischer Bericht über die Anwendung von Streptase. Behringwerk-Mitteilungen 41, 123 (1962).
44. GROSS, R.: Einige klinische Aspekte von Fibrinolyse und Thrombolyse. Behringwerk-Mitteilungen 41, 68 (1962).

45. GROSS, R.: Erfahrungen mit der intravenösen Anwendung von hochgereinigter Streptokinase. Thrombos. Diathes. hämorrh. Suppl. 3 ad Vol. VII, 153 (1963).
46. GROSS, R.: Antikoagulantien und Fibrinolytica. Chirurg 39, 201 (1968).
47. HAAN, D., V. TILSNER: Zur Klinik des Herzinfarktes. Münch. med. Wschr. 107, 309 (1965).
48. HAAN, D., V. TILSNER: Fibrinolyse-Therapie von Thrombosen und Embolien. Münch. med. Wschr. 107, 638 (1965).
49. HAAN, D., V. TILSNER: Statistische Zahlen zur Therapie des Herzinfarktes mit Antikoagulantien. Med. Welt 16, 1383 (1965).
50. HARDAWAY, R.M.: New concepts of shock. J. occ. Med. 5, 426 (1963).
51. HARDAWAY, R.M.: Shock and disseminated intravascular coagulation. Thrombos. Diathes. haemorrh. 20, 121 (1966).
52. HARTERT, H., H.G. LASCH, Thrombos. Diathes. hämorrh. 7, 159 (1963).
53. HEBERER, G., H. KRISTEN: Technische Möglichkeiten, Indikationen und Ergebnisse beim embolischen Arterienverschluß. Verh. dtsh. Ges. Kreisf.-Forsch. 31, 345 (1965).
54. HEBERER, G., G. RAU, P. THIELE, E. BÜTTEL: Das Herzwandaneurysma nach Myokardinfarkt. Dtsch. med. Wschr. 93, 728 (1968).

55. HEINBECKER, O., G. LEMIRE, GH. CHEN: Surgery for massive myocardial infarction. An experimental study of emergency infarctectomy with a preliminary report on the clinical application. *Circulation* 37, 3 (1968).
56. HEINRICH, F.: Klinik und Therapie des akuten Gliedmaßenarterienverschlusses. *Dtsch. med. J.* 18, 332 (1967).
57. HEINRICH, F.: Die Klinik des chronischen arteriellen Gliedmaßenarterienverschlusses. *Dtsch. med. J.* 18, 300 (1967).
58. HEINRICH, F., K. SCHULTIS: Die Therapie des arteriellen Gefäßverschlusses. *Med. Welt* 18, 1089 (1967).
59. HEINRICH, H.G.: Fibrinolytische Behandlung des Herzinfarktes. *Z. ges. inn. Med.* 23, 77 (1968).
60. HEGEMANN, G., K. BACHMANN, H. DITTRICH: Die Revaskularisation des Myokards bei koronarer Herzkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* 94, 1903 (1969).
61. HENNING, H., D. LOOK: Elektrokardiographische Beobachtungen bei fibrinolytischer Frühbehandlung des Herzinfarktes. *Med. Klinik* 62, 1799 (1967).
62. HESS, H., N. GOOSSENS: Thrombolytische Therapie bei akutem Ischämiesyndrom an den Gliedmaßen. *Med. Klinik* 60, 1208 (1965).
63. HESS, H., N. GOOSSENS: Prophylaxe akuter Ischämiesyn-drome durch Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien. *Verh. dtsch. Ges. Kreisf.-Forsch.* 31, 364 (1965).

64. HESS, H., N. GOOSSENS, H. FROST: Behandlung rezidivierender Embolien in Extremitätenarterien mit Streptokinase und Urokinase. Fortschr. Med. 84, 296 (1966).
65. HESS, H., N. GOOSSENS, H. FROST: Therapie des akuten Gliedmaßenarterienverschlusses. Therapie d. Gegenwart 106, 613 (1967).
66. HESS, H.: Behandlung der akuten Gliedmaßenarterienverschlüsse. Dtsch. med. Wschr. 94, 1194 (1969).
67. HESS, H.: Behandlung der chronischen Extremitätenarterienverschlüsse. Dtsch. med. Wschr. 94, 1295 (1969).
68. HEY, D., G. BENEKE, W. SANDRITTER: Die fermentative Löslichkeit von Fibrin in Thromben und bei fibrinösen Entzündungen. Klin. Wschr. 44, 770 (1966).
69. HIEMEYER, V.: Thrombolytische Therapie bei akuten Gefäßverschlüssen. Dtsch. med. Wschr. 92, 955 (1967).
70. HIEMEYER, V., G. ZEILE: Katamnestische Untersuchungen zur spontanen Rückbildung thromboembolischer Verschlüsse von Extremitätenarterien. Dtsch. med. Wschr. 92, 1966 (1967).
71. HIRSH, J., G.S. HALE, J.G. McDONALD, R.A. MCCARTHY, J.F. CADE: Resolution of acute massive pulmonary embolism after pulmonary arterial infusion of streptokinase. Lancet 16, 593 (1967).
72. HIRSH, J., G.S. HALE, I.G. McDONALD, R.A. MCCARTHY, A. PITT: Streptokinase therapy in acute major pulmonary embolism: Effectiveness and problems. Brit. med. J. 4, 729 (1968).

73. HODGSON, C.H.: Pulmonary embolism and infarction. Dis. Chest. 47, 577 (1965).
74. HOFERICHTER, J.: Die arterielle Embolie. Behandlung und Ergebnisse. Med. Klinik 63, 302 (1968).
75. HORT, W., S. Da CANALIS: Untersuchungen an Rattenherzen mit Dauerligatur der linken Kranzarterie unter besonderer Berücksichtigung der Infarktgröße. Virchows Arch. path. Anat. 339, 53 (1965).
76. HORT, W., S. Da CANALIS: Untersuchungen an Rattenherzen nach temporärer Unterbindung der linken Kranzarterie. Virchows Arch. path. Anat. 339, 61 (1965).
77. HOWE, G.E., R.J. PRENTISS, J.W. COLE, R.H. MASTERS: Priapism: A surgical emergency. J. Urol. (Baltimore) 101, 576 (1969).
78. HUEBER, E.F.: Klinik und Therapie der Angina pectoris und des Koronargefäßverschlusses. Wien. Z. inn. Med. 46, 421 (1965).
79. HUME, M.: Lysis of the experimental radioactive pulmonary embolus induced by streptokinase and streptokinase-activated plasmin. Thrombos. Diathes. haemorrh. 11, 99 (1964).
80. HUPE, K., K.H. MÜLLER, Ch. HERFARTH: Histologische Befunde bei der Thrombolyse arterieller Emboli durch Streptokinase. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 303, 476 (1963).

81. JOHNSON, A.J., W.R. McCARTY: The lysis of artificially induced intravascular clots in man by intravenous infusions of streptokinase. J. Clin. Invest. 38, 1627 (1959).
82. JÜRGENS, J.: Erfahrungen in der therapeutischen Fibrinolyse mit dem Streptokinasepräparat der Behringwerke AG. Behringwerke-Mitteilungen 41, 114 (1962).
83. KAHN, P., A. STACHER, E. DEUTSCH: Thrombolytische Therapie mit hochgereinigter Streptokinase. Wien. klin. Wschr. 73, 677 (1961).
84. KAKKAR, V.V., C. FLANC, M. O'SHEA, P. FLUTE, C.T. HOWE, M.B. CLARKE: Treatment of deep-vein thrombosis - a random trial. Brit. J. Surg. 55, 858 (1968).
85. KESSEL, M., I. BENNOLD, P. FROESE: Untersuchungen über die Wirksamkeit eines neuen fibrinolytischen Enzyms zur lokalen Thrombolyse am Scribner-Shunt. Klin. Wschr. 46, 1263 (1968).
86. KLETZ, R.L.: Fibrinolysin therapy of thrombembolization of the abdominal aorta in the region of bifurcation. Sovet Med. 28, 98 (1965).
87. KNICK, B., H.-J. LANGE, F. KÖSSLING, D. SKOLUDA, G. KREMER: Frühdiabetische Lipidstoffwechselanomalien bei Myokardinfarkt und arterieller Verschlusskrankheit. Dtsch. med. Wschr. 93, 1954 (1968).
88. KÖRTGE, P., F. PRAETORIUS, B. SCHNEIDER, F. HECKNER, J. van de LOO, F.A. PEZOLD, H. POLIWODA, R. SCHMUTZLER, D. ZEKORN: Zur thrombolytischen Therapie des frischen Herzinfarktes III. Dtsch. med. Wschr. 12, 1546 (1967).

89. KOPP, P.H., F. HOLZKNECHT: Fibrinolytische Therapie bei septischer Phlebothrombose. Wien. klin. Wschr. 78, 927 (1966).
90. KREMER, K., H. BERGHAUS: Spätergebnisse nach chirurgischer Therapie arterieller Gefäßverschlüsse. Langenbecks Arch. klin. Chir. 316, 166 (1966).
91. LASCH, H.G., K. MECHELKE, E. NUSSER, F. DAOUD: Der Einfluß der Fibrinolyse auf den Verlauf des hämorrhagischen Schocks. Klin. Wschr. 39, 1137 (1961).
92. LASCH, H.G., K. MECHELKE, E. NUSSER, H.H. SESSNER: Fibrinolysetherapie im Schock: Experimentelle und klinische Ergebnisse. Thrombos. Diathes. hämorrh. Suppl. 3 ad Vol. VII, 237 (1963).
93. LASCH, H.G., In: Fortschritte der Angiologie, Darmstadt, Steinkopff Verlag S. 202 (1963).
94. LASCH, H.G.: Schock, Hämostase und Mikrozirkulation. Neue Aspekte der Trasyloltherapie 3, Schattauer Verlag, 31 (1968).
95. LASCH, H.G., D. HEENE: Methoden zur Untersuchung des Blutgerinnungs- u. Fibrinolyse systems. Internist 9, 42 (1968).
96. LASCH, H.G., F. HEINRICH: Fibrinolyse und Antikoagulantientherapie der arteriellen und venösen Verschlusskrankheiten. Nauheimer Fortbildungslehrgänge, 32. Tagung, Darmstadt: Steinkopff Verlag, S. 71 (1968).

97. LASCH, H.G.: Kardiogener Schock und Herzinfarkt. Aus Herzinfarkt und Schock, VI. Symposion in Freiburg i.Br. am 8. u. 9. Nov. 1968 der Dt. Ges. f. Fortschritte auf dem Gebiete der Inneren Medizin, S. 256.
98. LASCH, H.G.: Lungenembolie: Ergebnisse der Prophylaxe und der Therapie. Referat der Schriftleitung, DÄ 1969, 2085, Nr. 29.
99. LIPPSCHUTZ, E., J.L. AMBRUS, C.M. AMBRUS, J. CONSTANT, A.C. REKATE, G.L. COLLINS, J.E. SOKAL: Controlled study of the treatment of coronary occlusion with urokinase activated human plasmin. Amer. J. Cardiol. 16, 93 (1965).
100. LOO, J. van de: Die thrombolytische Therapie des frischen Myokardinfarktes. Z. ges. inn. Med. 20, 724 (1965).
101. LOO, J. van de: Zur Pathophysiologie der Thrombogenese als Grundlage der Thrombosebehandlung. Med. Klinik 63, 361 (1968).
102. LOOGEN, F., L. SEIPEL: Zur prä- und postoperativen Emboliehäufigkeit bei Mitralstenose. Dtsch. med. Wschr. 92, 1-(1967).
103. LUDWIG, H.: Ergebnisse der Behandlung eines geburts-hilflich-gynäkologischen Thromboemboliekrankengutes mit Streptase. Behringwerk-Mitteilungen 41, 131 (1962).
104. LUDWIG, H.: Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen und Behandlung der akuten Lungenembolie. Münch. med. Wschr. 108, 1035 (1966).

105. MARTIN, M., V. HIEMEYER, H. RASCHE: Zur intravasalen Streptokinase - induzierten Thrombolyse bei der Maus. Vitalmikroskopische und gerinnungsphysiologische Beobachtungen. Thrombos. Diathes. hämorrh. 14, 519 (1965).
106. MARTIN, M.: Zur Bedeutung der arteriellen Thrombose im Rahmen chronischer Gefäßprozesse. Med. Welt 20, 1428 (1969).
107. MARTIN, M., W. SCHOOP, E. ZEITLER: Frische arterielle Verschlüsse als Komplikation der Infusionsbehandlung mit Streptokinase. Dtsch. med. Wschr. 94, 1240 (1969).
108. MARX, R.: Bemerkungen zur klinischen Anwendung der gereinigten Streptokinase. Behringwerk-Mitteilungen 41, 103 (1962).
109. MARX, R.: Wirkungsweise der Fibrinolytika und Antifibrinolytika. Thrombos. Diathes. haemorrh. Suppl. 3 ad Vol. VII, 27 (1963).
110. MARX, R.: Prinzip und Wirkungsweise der medikamentösen Thrombolyse. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 31, 354 (1965).
111. MARX, R.: Zur Therapie der peripheren Durchblutungsstörungen mit Antikoagulantien und Thrombolytika. Internist 6, 235 (1965).
112. MARX, R.: Blutstillung und Fibrinolyseinhibitoren. Münch. med. Wschr. 108, 1267 (1966).
113. MARX, R., E. SCHMIEDT, H. AVENHAUS, F. MARX, P. KOLLE: Zur antithrombotischen-thrombolytischen Differentialtherapie des Priapismus. Urologe 6, 347 (1967).

114. MARX, R., P. MATIS, W. MAYER, W. WEINZIERL: Zur Differentialtherapie mit Antifibrinolytika. Med. Welt 19, 1134 (1968).
115. MATIS, P.: Fibrinolyse und Vasoaktivität. Thrombos. Diathes. haemorrh. Suppl. 3 ad Vol. VII, 87 (1963).
116. MAYER, W., P. MATIS: Beitrag zur Streptasebehandlung thromboembolischer Zustände. Behringwerk-Mitteilungen 41, 148 (1962).
117. McCANN, W.J.: Peripheral arterial emboli diagnosis and management. Geriatrics 22, 113 (1967).
118. MEYER, J., St. LYMBEROPOULOS: Über eine ascendierende Bein-Beckenvenenthrombose mit Priapismus und Penisgangrän. Med. Welt 20, 1485 (1969).
119. MÜLLER, K.H.: Erste Erfahrungen mit hochgereinigter Streptokinase zur Thrombolyse in der Chirurgie. Brun's Beiträge zur klinischen Chirurgie 202, Heft 3 (1961).
120. MÜLLER, K.H.: Über Streptokinaseanwendung in der Nachbehandlung von Embolektomien. Behringwerk-Mitteilungen 41, 151 (1962).
121. MÜLLER, K.H., C. HERFARTH, K. HUPE: Für und Wider einer Antikoagulantientherapie nach Embolektomie mit besonderer Berücksichtigung der Thrombolyse durch Streptokinase. Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 300, 271 (1962).
122. MÜLLER, K.H.: Erhöht die thrombolytische Therapie mit Streptokinase die Blutungsgefahr nach operativen Eingriffen? Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 300, 570 (1962).

123. MÜLLER, K.H.: Histologische Untersuchungen zur Thrombolyse. Med. Welt 15, 1509 (1964).
124. MÜLLER-BERGHAS, G., K. HUTH, H.-J. KRECKE, H.G. LASCH: Blutlipide und intravasale Gerinnung in der Pathogenese des Sanarelli-Schwartzman-Phänomens. Schweiz. med. Wschr. 94, 1519 (1964).
125. NAGER, F., P. LICHTLEN, R. RÖSLI, W. STEINBRUNN, A. GUTSCHMIDT, F. REUTTER, R. BLANKART, J. REICHMUTH, H. BURGER, H. AFFOLTER, F. DEBRUNNER, R. RITZ, A. UEH-LINGER, H.A. MEYER: Kardiogener Schock nach Myocardinfarkt. Dtsch. med. Wschr. 94, 1640 (1969).
126. NETZER, C.O.: Frankfurter Angiologisches Kolloquium, 1967 in Kitzbühel.
127. NEUHOF, H., H.-G. LASCH: Schock, Mikrozirkulation und Hämostase. Dtsch. med. Wschr. 95, 1937 (1970).
128. NIAZI, S.A., F.J. LEWIS: Profound hypothermia in the monkey, with recovery after long periods of cardiac standstill. J. Appl. Physiol. 10, 137 (1957).
129. NISSL, R.: Möglichkeiten zur Fehlbeurteilung von Venogrammen. Radiol. austriaca 16, 87 (1966).
130. NYDICK, J., P. RUEGSEGGGER, C. BOUVIER, R.V. HUTTER, R. ABARQUEZ, E.E. CLIFFTON, J.S. La DUE: Salvage of heart muscle by fibrinolytic therapy after experimental coronary occlusion. Amer. Heart J. 61, 93 (1961).
131. PANDOLFI, M., J.M. NILSSON, B. ROBERTSON, S. ISACSON: Fibrinolytic activity of human veins. Lancet 15, 127 (1967).

132. PATEL, J., J. BOUSSER, G. BILSKI-PASQUIER, J.-M. CORMIER, M. ABASTADO, G. GOGLIN, G. VEBER, J. GOEDER, L. DERIDDA, M. SAMAMA, J. YVER, L. CASUBOLO: Le Traitement Des Obliterations Arterielles Aiguës Par La Streptokinase. Presse méd. 75, 589 (1967).
133. PEZOLD, F.A.: Über den Nutzen einer Antikoagulantientherapie beim Myokardinfarkt. Münch. med. Wschr. 106, 1549 (1962).
134. PFEIFFER, W.: Thrombolytische Therapie mit Streptokinase. Ärztl. Praxis 16, 383 (1964).
135. POCHE, R.: Die kleinherdige hypoxidotische Herzmuskelnekrose. Dtsch. med. Wschr. 94, 1851 (1969).
136. POLIWODA, H.: Erfahrungsbericht über die Fibrinolyse-Therapie mittels Streptase. Behringwerk-Mitteilungen 41, 119 (1962).
137. POLIWODA, H., R. SCHRÖDER, F. HECKNER: Erste Erfahrungen mit der fibrinolytischen Therapie beim akuten Myokardinfarkt. Dtsch. med. Wschr. 88, 218 (1963).
138. POLIWODA, H., K.W. DIEDERICH, B. SCHNEIDER, R. RODENBURG, F. HECKNER, P. KÖRTGE, J. van de LOO, F.A. PEZOLD, F. PRAETORIUS, R. SCHMUTZLER, D. ZEKORN: Zur thrombolytischen Therapie des frischen Herzinfarkts II. Dtsch. med. Wschr. 91, 978 (1966).
139. POPER, L., F.K. FEIKS: Herzinfarkt und Koronarthrombose. Wien. klin. Wschr. 73, 421 (1961).
140. PRAETORIUS, F., P. KÖRTGE: Thrombolysis in myocardial infarction, response of serum enzymes. Angiology 17, 640 (1966).

141. PRINZMETAL, M., L.L. SCHWARTZ, E. GORDAY, R. SPRITZLER, H.C. BERGMAN, H.E. KRUGER: Studies on the coronary circulation. IV. Loss of myocardial contractility after coronary artery occlusion. Ann. Int. Med. 31, 409 (1949).
142. RAU, H.: Die Phlegmasia coerulea dolens. Fortschritte in der Behandlung durch Anwendung von Streptokinase. Münch. med. Wschr. 108, 2012 (1966).
143. REMY, D., D. GEBAUER: Die fibrinolytische Behandlung des Herzinfarktes. Med. Klinik 61, 220 (1966).
144. RICHARDS, R.L.: Venous thrombosis. Brit. med. J. 2, 217 (1966).
145. RICHTER, H.I., E.E. CLIFFTON, S. EPSTEIN, F. MUSACCHIO, A. NASSAR, A. FAVAZZA, G. KATABI: Thrombolysin therapy in myocardial infarction. Amer. J. Cardiol. 9, 82 (1962).
146. ROBMANN, H.: Zur Anwendung der Thrombolyse bei Verschlüssen der Netzhautzentralarterie. Dtsch. med. Wschr. 90, 948 (1965).
147. RUEGSEGG, P., J. NYDICK, R.C. HUTTER, A.H. FREIMAN, N.U. BANG, E.E. CLIFFTON, J.S. La DUE: Fibrinolytic (plasmin) therapy of experimental coronary thrombi with alteration of the evolution of myocardial infarction. Circulation 19, 7 (1959).
148. RUTISHAUSER, G., R. SCHMUTZLER: Eine neue Möglichkeit zur Behandlung des Priapismus. Praxis 56, 563 (1967).

149. SACK, K.: Thrombolytische Therapie bei Thrombangiitis obliterans. Intern. Prax. 8, 529 (1968).
150. SAILER, S., E. WEHRSCHÜTZ, G. P. TILZ: Die thrombolytische Behandlung peripherer Gefäßverschlüsse mit Streptokinase. Wien. med. Wschr. 118, 73 (1968).
151. SAILER, S., E. WEHRSCHÜTZ, G.P. TILZ: Die thrombolytische Behandlung des frischen Herzinfarktes. Wien. med. Wschr. 118, 283 (1968).
152. SANDRITTER, W., H.G. LASCH: Pathologic aspects of shock. Meth. Achiev. exp. Path. 3, 86 (1967).
153. SANDRITTER, W., G. BENEKE: Thrombose - Formen, Entstehung und Folgen. Hippokrates 37, 325 (1966).
154. SASAHARA, A.A., J.E. CANNILLA, J.S. BELKO, R.L. MORSE, A.J. CRISS: Urokinase therapy in clinical pulmonary embolism. A new thrombolytic agent. New Engl. J. Med. 277, 1168 (1967).
155. SAUERWALD, P.H.: Über die fibrinolytische Behandlung des frischen Herzinfarkts mit Streptokinase. Medizin heute 14, 228 (1965).
156. SAUTTER, R.D., F.W. FLETCHER, D.A. EMANUEL, B.R. LAWTON, T.G. OLSEN: Complete resolution of massive pulmonary thromboembolism. J. Amer. med. Ass. 189, 948 (1964).
157. SCHEID, W.: Lehrbuch der Neurologie, 2. Auflage, S. 262 (1966), Georg Thieme Verlag Stuttgart.

158. SCHEIFFARTH, F., G. BERG: Die klinische Bedeutung der Antistreptolysinreaktion. Dtsch. med. Wschr. 82, 1960 (1957).
159. SCHEIFFARTH, F., F. LEGLER, W. FRENGER, K. TRIPPE: Ergebnisse der Antistreptolysinreaktion bei Streptokokkeninfektionen und anderen Erkrankungen. Hyg. Infekt.-Kr. 150, 151 (1964).
160. SCHIMPF, Kl.: Thrombolysetherapie. Dtsch. med. Wschr. 94, 2292 (1969).
161. SCHIMPF, Kl., H.-J. KRECKE, W. HERBIG: Schock durch Kontrastmittel. Dtsch. med. Wschr. 94, 379 (1969).
162. SCHMUTZLER, R.: Indikationen und praktische Durchführung der thrombolytischen Therapie. Thrombos. Diathes. haemorrh. Suppl. 3 ad Vol VII, 143 (1963).
163. SCHMUTZLER, R., F. KOLLER: Die Thrombolyse - Therapie. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 22, 157 (1965).
164. SCHMUTZLER, R., P. WAIBEL, L.K. WIDMER: Operative und thrombolytische Behandlungsindikation des akuten Arterienverschlusses. Schweiz. med. Wschr. 95, 831 (1965).
165. SCHMUTZLER, R., F. HECKNER, P. KÖRTGE, J. van de LOO, F.A. PEZOLD, H. POLIWODA, F. PRAETORIUS, D. ZEKORN: Zur thrombolytischen Therapie des frischen Herzinfarkts. Dtsch. med. Wschr. 91, 581 (1966).
166. SCHMUTZLER, R.: Thrombolytic treatment of acute peripheral arterial and venous occlusions. Angiologica 5, 119 (1968).
167. SCHMUTZLER, R.: Die Thrombo - Embolie - Therapie - heute. Die Med. Welt 21, 467 (1970).

168. SCHMUTZLER, R.: Fibrinolysetherapie des Herzinfarktes. (Antwort auf "Fragen aus der Praxis"). Dtsch. med. Wschr. 95, 363 (1970).
169. SCHNIDER, T.: Behandlung thromboembolischer Erkrankungen mit Streptokinase. Praxis 53, 1206 (1964).
170. SCHÖLL, H., R. SCHAUB: Erfolgreiche fibrinolytische Behandlung einer intrakraniellen Venenthrombose. Dtsch. med. Wschr. 93, 2516 (1968).
171. SCHOOP, W., M. MARTIN, E. ZEITLER: Thrombolytische Therapie bei chronischer occlusiver Arteriopathie. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 34, 287 (1968).
172. SCHOOP, W., M. MARTIN, E. ZEITLER: Beseitigung von Stenosen in Extremitätenarterien durch intravenöse Streptokinasetherapie. Dtsch. med. Wschr. 93, 1629 (1968).
173. SCHOOP, W., M. MARTIN, E. ZEITLER: Beseitigung alter Arterienverschlüsse durch intravenöse Streptokinase-Infusion. Dtsch. med. Wschr. 93, 2321 (1968).
174. Zur Pathophysiologie und Klinik der bilateralen Nierenrindennekrose. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 33, 151 (1967).
175. SESSNER, W.H.: The activation of prothrombin. Behringwerk-Mitteilungen 41, 31 (1962).
176. SHERRY, S., A.P. FLETCHER: Thrombolytic therapy. Amer. Heart J. 61, 575 (1961).
177. SINAPIUS, D.: Häufigkeit und Morphologie der Koronarthrombose. Klin. Wschr. 43, 37 u. 875 (1965).

178. SIEVERS, J.: Myocardial infarction. Acta med. scand. 406, 175 (1963).
179. STURM, A., P.A. BAUM, F.J. POTTMANN, W. SCHILLING: Streptokokkeninfekte bei Hypertonikern. Dtsch. med. Wschr. 94, 835 (1969).
180. TENNANT, R., C.J. WIGGERS: The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. Amer. J. PHYSIOL. 112, 351 (1935).
181. TENNANT, R., D.M. GRAYZEL, F.A. SUTHERLAND, S.W. STRINGER: Studies on experimental coronary ligation. Amer. Heart J. 12, 168 (1936).
182. THIES, P.A.: Effekte der Streptase. Behringwerk-Mitteilungen 41, 137 (1962).
183. TILSNER, V.: Herzinfarkt und thrombolytische Therapie. Münch. med. Wschr. 109, 2605 (1967).
184. TOW, D.E., M.D. HENRY, N. WAGNER, R.A. HOLMES: Urokinase in pulmonary embolism. New. Engl. J. Med. 277, 1161 (1967).
185. TRENCKMANN, H., W. URBASZEK, R. RÜCKARDT: Klinische, laborative und elektrokardiographische Befunde bei Herzinfarktkranken unter Streptokinase-Plasmintherapie. Z. ges. inn. Med. 23, 83 (1968).
186. VERSTRAETE, M., C. VERMYLEN, A. AMERY, J. VERMYLEN: Zur Durchführung der Streptokinasetherapie. Z. ges. inn. Med. 20, 712 (1965).
187. VERSTRAETE, M., A. AMERY, J. VERMYLEN: The feasibility of adequate thrombolytic therapy with streptokinase in peripheral arterial occlusions. Thrombos. Diathes. hämorrh. Suppl. 3, ad Vol. VII, 211 (1963).

188. VINAZZER, H., H. BERGMANN: Steigerung der Streptokinasewirkung durch niedermolekulares Dextran. Wien. med. Wschr. 118, 337 (1968).
189. VOLLMAR, J., K. LAUBACH, J.D. GRUB: Die chirurgische Behandlung des akuten Arterienverschlusses. Dtsch. med. Wschr. 94, 2315 (1969).
190. WAIBEL, P., R. SCHMUTZLER, L.K. WIDMER: Zur Indikation von Operation und medikamentöser Thrombolyse. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 31, 358 (1965).
191. WALTHER, CH., H. KOESTRING: Therapeutische Thrombolyse in der 9. Schwangerschaftswoche. Dtsch. med. Wschr. 94, 32 (1969).
192. WEBB, W.R., H.S. HOWARD: Extension of the limits of cardiac viability with total coronary occlusion. Surgery 42, 92 (1957).
193. WIDMER, L.K., G. HARTMANN, F. DUCHOSAL, S.CH. PLECHL: Risikofaktoren und Gliedmaßenarterienverschluß. Dtsch. med. Wschr. 94, 1107 (1969).
194. WITTE, S.: Klinische Erfahrungen über die Dosierung der fibrinolytischen Therapie. Thrombos. Diathes. haemorrh. Suppl. 3 ad Vol. VII, 189 (1963).
195. WITTE, S.: Methodische und klinische Erfahrungen über die Streptokinasetherapie. Behringwerke-Mitteilungen 41, 110 (1962).
196. WRIGHT-SMITH, R.J.: Coronary obstruction. Roy. Melb. Hosp. clin. Rep. 7, 71 (1936).
197. WUHRMANN, F.: Zur Therapie der frischen Herzmuskelinfarzierung vor 25 Jahren und heute. Schweiz. med. Wschr. 99, 1012 (1969).

Herrn Prof. Dr. med. H.G. LASCH,
meinem verehrten Doktorvater, danke ich für die
Überlassung des Themas und für die gute Arbeitsmöglich-
keit in der Klinik.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. F. HEINRICH
schulde ich besonderen Dank für die geduldige
Einführung, instruktive Kritik und seinen freundlichen
Rat.

Lebenslauf

Ich wurde am 8.10.1941 als Sohn des Bäckermeisters Johannes Köhler und seiner Ehefrau Magdalene, geb. Bessler, in Ludwigsburg geboren. Vom Oktober 1948 an besuchte ich die Volksschule, ab April 1952 das Friedrich Schiller - Gymnasium. Zwischenzeitlich war ich 14 Monate an der Fair Lawn High School in Fair Lawn/New Jersey, U.S.A. Das Abitur bestand ich am 1.3.1963 am Friedrich Schiller - Gymnasium in Ludwigsburg.

Im Sommersemester 1963 immatrikulierte ich mich an der Justus Liebig - Universität Gießen. Nach 2 Semestern bestand ich die naturwissenschaftliche, nach 5 Semestern die ärztliche Vorprüfung und nach 11 Semestern am 5.2.1969 die ärztliche Prüfung.

Von April bis September 1969 war ich als Medizinalassistent an der Universitäts - Hautklinik in Gießen, anschließend an der Klinik Rotes Kreuz in Saarbrücken auf einer Chirurgisch-Gynäkologischen Abteilung und ab Februar 1970 auf der Inneren Abteilung der Städtischen Krankenanstalten Winterberg in Saarbrücken tätig. Die Approbation erhielt ich am 3. Juni 1970. Seit Juli 1970 arbeite ich als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung der Nordseeklinik Westerland auf Sylt.

